MIRCEA COVIC

BIOLOGIE ŞI GENETICĂ MEDICALĂ

EDITURA DIDACTICĂ ŞI PEDAGOGICĂ - BUCUREŞTI, 1981

PREFAȚĂ

Biologia, în general, și genetica, în special au cunoscut în ultimele decenii o dezvoltare fără precedent. „Am ajuns... în pragul revoluției biologice... care va influența mult mai profund viața umană decît revoluția industrială a secolului al XIX-lea și revoluția tehnologică pe care o trăim" (T a y l o r). În acest context, medicina modernă își reclădește „pilonii de susținere" cu ajutorul biologiei moleculare, geneticii și imunologiei. De aceea în formarea viitorilor medici, aceste discipline trebuie să aibă ponderea ce le-o conferă „revoluția secolului XX".

Elaborarea unui manual de biologie și genetică medicală se confruntă cu dificultățile de a prezenta problemele actuale ale geneticii, impactul lor asupra biologiei individului și populațiilor umane și, mai ales, aplicarea acestor cunoștințe la omul sănătos și bolnav.

Obiectivul nostru principal a fost de a realiza o sinteză a problemelor esențiale ale biologiei și geneticii medicale, care să fie utilă pregătirii studenților medicinești și activității lor viitoare. Prin natura cursului unele aspecte ce fac obiectul lucrărilor practice nu au fost abordate iar altele sînt prezentate mai succint. Sînt convins că ediția actuală a manualului este perfectibilă și mulțumesc anticipat tuturor celor care-mi vor comunica observațiile și sugestiile lor.

Mulţumesc conducerii I.M.F. Iaşi pentru înţelegerea şi sprijinul deosebit acordat dezvoltării geneticii medicale în centrul nostru universitar, tuturor colegilor din institut şi din ţară care ne-au ajutat în activitatea noastră şi Editurii didactice şi pedagogice care a contribuit efectiv la publicarea acestui manual.

Conf. dr. MIRCEA COVIC

CUPRINS

Cap. 1. **CONŢINUTUL BIOLOGIEI ŞI GENETICII MEDICALE** . . 9
1.1. Biologie medicală şi/sau genetică medicală 9
1.2. Conţinutul geneticii medicale 11
1.2.1. Genetica medicală — disciplină fundamentală . . 11
1.2.2. Genetica medicală — disciplină clinică 12
1.2.3. Genetica medicală — disciplină medico-socială . 12
1.3. Omul, obiect de studiu al geneticii 13

Cap. 2. **OMUL ÎN ORGANIZAREA SISTEMICĂ A LUMII VII** . . 15
2.1. Sistemele biologice şi nivelurile lor de organizare . . 15
2.2. Omul ca sistem biologic individual 16
2.3. Individ, populaţie, biocenoză 20

Cap. 3. **INDIVIDUALITATEA BIOLOGICĂ A FIECĂREI FIINŢE UMANE** 23
3.1. Noţiunea de individualitate genetică şi biologică . . . 23
3.2. Realizarea individualităţii biologice prin interacţiunea dintre ereditate şi mediu 23
3.2.1. Definirea noţiunilor de ereditate şi mediu . . . 23
3.2.2. Caractere „pur" ereditare 25
3.2.3. Caractere determinate „exclusiv de mediu" . . 26
3.2.4. Caractere determinate de interacţiunea ereditate-mediu 27
3.2.5. Relaţia genotip-fenotip-mediu 30

Cap. 4. **STRUCTURA, ORGANIZAREA ŞI FUNCŢIILE MATERIALULUI GENETIC** 33
4.1. Structura ADN 33
4.1.1. Structura primară a ADN 34
4.1.2. Structura secundară a ADN 36
4.1.3. ADN — senestra (ADN-S sau ADN-Z) 37
4.1.4. Structura terţiară a ADN 38
4.2. Organizarea ADN în celulă 40
4.2.1. Cromatina 42
4.2.2. Cromosomii umani 43

4.2.3. Structura supramoleculară a cromatinei și cromosomilor. Originea marcajului în benzi 46
4.2.4. ADN-mitocondrial (mt ADN sau mit ADN) . . . 48
4.3. Concepția clasică despre structura și funcția genei . . 48
4.3.1. Gena — unitate de structură și recombinare . . 48
4.3.2. Gena — unitate de funcție și mutație 51
4.4. Concepția actuală despre structura și funcția genei . . 53
4.4.1. Concepția actuală despre structura genei . . . 54
4.4.2. Concepția actuală despre funcția genei 56
4.4.3. Dogma centrală și noile descoperiri din genetica moleculară 60
4.5. Sinteza genelor 62
4.6. Harta genică a cromosomilor umani 63

Cap. 5. **EXPRESIA INFORMAȚIEI EREDITARE** 65
5.1. Structura proteinelor 66
5.2. Sinteza proteinelor 69
5.2.1. Transcripția 69
5.2.2. Translația 71
5.3. Codul genetic 75
5.3.1. Definiție, descriere, proprietăți 75
5.3.2. Originea și evoluția codului genetic 76
5.4. Controlul expresiei informației ereditare 77
5.4.1. Reglarea adaptativă a sintezei și activității proteinelor 77
5.4.2. Reglarea programată a sintezei proteinelor . . . 83

Cap. 6. **TRANSMITEREA (CONSERVAREA) INFORMAȚIEI EREDITARE** 93
6.1. Replicarea ADN 93
6.1.1. Mecanismul replicării ADN 97
6.1.2. Particularitățile replicării ADN la eucariote . . 98
6.1.3. Replicarea autoreparabilă 99
6.1.4. Inhibiția replicării 99
6.2. Transmiterea (distribuția) materialului genetic prin diviziune (mitoza) de la o celulă la alta 102
6.3. Transmiterea materialului genetic de la un organism la altul 102
6.3.1. Formarea gameților (gametogeneza) 106
6.3.2. Fecundarea 109
6.4. Transmiterea monogenică (Legile lui Mendel) . . . 110
6.4.1. Prima lege a lui Mendel : legea segregării . . . 114
6.4.2. A doua lege a lui Mendel : legea asortării independente 117
6.5. Tipuri de transmitere mendeliană a unor caractere normale și anormale monogenice în familiile umane . . . 118
6.5.1. Transmiterea autosomală 134
6.5.2. Ereditatea intermediară 136
6.5.3. Transmiterea gonosomală (ereditate legată de sex) . 142
6.5.4. Transmiterea poligenică și multifactorială . . . 148

Cap. 7. **VARIABILITATEA EREDITARĂ** 148
7.1. Recombinarea genetică 148
7.1.1. Recombinarea genetică (naturală) la procariote . . 149
7.1.2. ADN recombinat produs in vitro 150
7.1.3. Recombinarea genetică la eucariote 154
7.2. Mutațiile 155
7.2.1. Mutațiile genice 164
7.2.2. Anomaliile cromosomice 174

Cap. 8. **GENETICA POPULAȚIILOR** 175
8.1. Frecvența genelor în populație (legea Hardy-Weinberg) . 177
8.2. Factorii care modifică frecvența genică sau genotipică . 178
8.2.1. Mutațiile 178
8.2.2. Migrațiile 179
8.2.3. Selecția 180
8.2.4. Încrucișarea asortativă 181
8.2.5. Deriva genetică 181
8.3. Frecvența crescută a unor boli în anumite populații . 182
8.4. Polimorfismul genetic 183
8.5. „Rasele" umane 185

Cap. 9. **NOȚIUNI DE EREDOPATOLOGIE UMANĂ** 186
9.1. Bolile genetice : definiție, particularități, metode de studiu 188
9.2. Frecvența și clasificarea bolilor genetice 188
9.2.1. Frecvența bolilor genetice 189
9.2.2. Clasificarea bolilor genetice 190
9.3. Malformațiile congenitale 190
9.3.1. Definiții, termeni 192
9.3.2. Frecvența malformațiilor congenitale 193
9.3.3. Cauzele malformațiilor congenitale 195
9.3.4. Condiții care influențează producerea malformațiilor congenitale 196
9.3.5. Profilaxia malformațiilor congenitale 198
9.4. Boli prin anomalii cromosomice 198
9.4.1. Sterilitatea prin anomalii cromosomice 198
9.4.2. Avortul spontan „genetic" 199
9.4.3. Nou-născuții morți cu anomalii cromosomice . . 199

CAPITOLUL 1

CONȚINUTUL BIOLOGIEI ȘI GENETICII MEDICALE

1.1. BIOLOGIE MEDICALĂ ȘI/SAU GENETICĂ MEDICALĂ

Abordarea oricărei discipline de învățămînt superior presupune o cunoaștere inițială a conținutului (obiectului), subiectului și metodelor sale. În cazul biologiei și geneticii medicale, definirea acestor elemente este confruntată cu dificultatea de realizare a unei concordanțe corecte între conținutul și denumirea disciplinei. Din titlu rezultă că această disciplină cuprinde două părți, ce trebuie corelate : biologia medicală și genetica medicală. Se pune firesc întrebarea : aceste părți sînt distincte, se pot separa, sau din contră sînt asemănătoare prin conținut și formează o unitate ? Oricît ar părea de paradoxal, ambele posibilități sînt valabile.

Biologia medicală poate fi *separată* de genetica medicală, deși ele folosesc, în afara unor elemente proprii, elemente comune și noțiuni ale celeilalte „discipline". *Biologia medicală*, ca domeniu de aplicare al biologiei generale[1] la omul sănătos și bolnav, se ocupă în esență cu studiul *originii, structurii și evoluției omului*, stabilind corelații între aceste probleme și patologie. *Genetica medicală*, ca domeniu de aplicare al geneticii[2] la om, studiază *structurile, mecanismele și legile de bază care asigură funcția lui genetică* și realizarea caracterelor sale normale sau anormale.

Cele două „subdiscipline" pot fi *reunite* într-un singur cadru în care ponderea lor poate fi egală sau diferită. Aceasta este situația actuală a disciplinei de Biologie și genetică medicală, ea reprezentînd *o etapă evolutivă* superioară față de perioada anterioară anului 1965, în care conținutul disciplinei era aproape exclusiv biologic și

[1] *Biologia generală* este știința care se ocupă cu studiul originii, organizării și evoluției materiei vii (N. Botnariuc, 1979).

[2] *Genetica* este știința eredității și variabilității.

destul de depărtat de obiectivele învățămîntului medical. Între timp, progresele extraordinare ale geneticii și aplicarea lor în patologia umană, integrarea tot mai strînsă între învățămînt, asistență medicală, cercetare, precum și modernizarea învățămîntului mediu, au determinat *creșterea ponderii geneticii medicale* și transferul unor probleme de biologie generală în tematica liceelor.

Dar, evoluția progresivă a disciplinei impune logic trecerea la *o nouă etapă,* în care conținutul preponderent genetic, să fie definit mai adecvat ; de aceea considerăm că denumirea de *genetică medicală* este cea mai potrivită pentru realizarea acordului dintre conținut și formă. Dintre argumentele numeroase care pot susține convingător această modificare este suficient să menționăm necesitatea „înarmării" viitorului medic cu noțiunile necesare înțelegerii și rezolvării problemelor de eredopatologie, care se impun în practică prin frecvență, număr de afecțiuni și, mai ales, prin consecințele grave asupra sănătății individului, familiei și populației.

Această nouă orientare, dictată de progresul medicinii moderne, nu înseamnă o renunțare la prezentarea unor probleme de biologie umană. Din contră, ele își păstrează ponderea și utilitatea lor, dar sînt abordate printr-o optică nouă, mult mai exactă. Astfel, procesele biologice care duc la apariția *individului,* formarea gameților și fecundarea sînt în esență fenomene „genetice" iar dezvoltarea lui ontogenetică și formarea caracterelor morfologice, funcționale, psihice și comportamentale se fac pe baza unui program genetic. Sexualizarea, pubertatea, reproducerea și chiar bătrînețea sînt de asemenea sub control genetic. Studiul populațiilor umane a căpătat un conținut nou, prin aplicarea geneticii, care ne permite să înțelegem mai bine structura, dinamica și evoluția populațiilor.

Trecerea la o nouă etapă, calitativ superioară, a predării biologiei în învățămîntul medical este marcată și prin apariția biologiei celulare, ca disciplină distinctă. Necesitatea abordării și dezvoltării geneticii a fost recent subliniată în „Programul-directivă de cercetare științifică, dezvoltare tehnologică și de introducere a progresului tehnic în perioada 1981—1990 și direcțiile principale pînă în anul 2000", care arată că în prezent „se vor dezvolta cercetările din domeniile biologiei celulare și moleculare, biochimiei, biofizicii, bioingineriei celulare și moleculare, geneticii, ecologiei". Totodată în domeniul medicinii „cercetarea va pune accentul pe cunoașterea aprofundată a proceselor funcționale ale organismului uman și *valorificarea pe scară largă a cuceririlor biologiei moderne, pentru prevenirea și reducerea îmbolnăvirilor*".

În acest context, opțiunea noastră pentru conținutul predominent de genetică medicală a acestui curs și abordarea genetică a problemelor biologiei individului și populațiilor umane, ni se pare logică, în deplin acord cu progresele medicinii moderne și învățămîntului medical superior.

1.2. CONȚINUTUL GENETICII MEDICALE

Genetica umană reprezintă domeniul de aplicație al geneticii la om. Prin joncțiunea sa cu patologia umană se realizează o legătură directă între ereditate și boală, rezultînd o disciplină de sinteză denumită *genetica medicală.* Ea aduce o contribuție prețioasă gîndirii și practicii medicale, ocupînd un loc important și bine definit în medicina modernă.

„Genetica medicală este o disciplină fundamentală, clinică și medico-socială" (J. M. Robert, 1975).

1.2.1. GENETICA MEDICALĂ – DISCIPLINĂ FUNDAMENTALĂ

Genetica medicală studiază structurile, mecanismele și legile de bază care asigură *funcția genetică la om* și realizarea caracterelor sale ereditare, normale sau anormale. Genetica medicală, ca disciplină fundamentală, cercetează :

— substratul material al eredității umane ;

— interacțiunea dintre ereditate și mediu în formarea ontogenetică[1] a caracterelor morfologice, funcționale, psihice și comportamentale ;

— transmiterea informației și caracterelor ereditare în succesiunea generațiilor ;

— mecanismele care determină variabilitatea ereditară.

În felul acesta, genetica medicală ne permite să înțelegem modul în care se realizează polimorfismul biologic uman și, în acest context, *individualitatea biologică* a fiecărei persoane.

Prin conținutul său de disciplină fundamentală, genetica medicală *se interferează* și se integrează armonios în ansamblul disciplinelor „preclinice". Avînd drept obiect de studiu OMUL, ca sistem organic integral, ea se constituie ca nucleul unui adevărat „complex de științe", deoarece realizează legături interdisciplinare importante

[1] *Ontogenia* cuprinde totalitatea etapelor de formare, dezvoltare și evoluție a organismului uman.

cu biochimia, citologia, embriologia și histologia, fiziologia, microbiologia și farmacologia. Pe bună dreptate, se consideră astăzi că biologia moleculară, genetica și imunologia alcătuiesc temelia necesară pentru progresul și dezvoltarea medicinii moderne.

1.2.2. GENETICA MEDICALĂ – DISCIPLINĂ CLINICĂ

Printre cauzele care determină producerea unor caractere anormale și boli, un loc important îl ocupă astăzi *factorii genetici*[1]. Ei acționează împreună cu factorii de mediu și intervin, în proporții variabile, în geneza stărilor de boală. Atunci cînd ponderea factorilor genetici este mai redusă ca a celor de mediu, se realizează o *predispoziție genetică la boală*. În cazul în care factorii genetici au rolul dominant, se produc *boli genetice*.

Cunoașterea acestor interacțiuni între ereditate și mediu a permis elucidarea unor probleme de patologie umană, stabilirea naturii genetice a unor boli și delimitarea nosologică a unor afecțiuni cu un cadru clinic asemănător.

Genetica medicală se afirmă viguros ca o disciplină clinică prin numărul și diversitatea bolilor genetice pe care le studiază. Se cunosc astăzi circa 2 000 de afecțiuni (M c K u s i c k, 1975), care aparțin aproape tuturor specialităților medicale. Abordarea și rezolvarea corectă a patologiei nu poate fi realizată fără cunoștințe solide de genetică.

În aceste condiții este necesar ca studenții și medicii să-și formeze „o gîndire" genetică cu care să analizeze fiecare pacient, pentru a găsi cele mai bune soluții de diagnostic, profilaxie și tratament.

1.2.3. GENETICA MEDICALĂ – DISCIPLINĂ MEDICO-SOCIALĂ

Genetica medicală este o disciplină medico-socială datorită *frecvenței bolilor genetice și consecințelor grave* pe care le au asupra bolnavilor.

Se apreciază că 15% din indivizi (L u b s, 1977) vor prezenta la naștere sau vor manifesta ulterior în cursul vieții lor un *handicap* fizic, motor, mintal sau emoțional, condiționat genetic și că 25% din paturile de spital sînt blocate de afecțiuni parțial sau total genetice. La aceasta se adaugă intervenția importantă a cauzelor genetice în

[1] Prin *factori genetici* înțelegem în general modificări ale materialului genetic (mutații).

tulburările de reproducere la om: o treime din cazurile de sterilitate (ce interesează 10% din cupluri), jumătate din avorturile spontane (care se produc la 15—25% din sarcini) și 1/5 din copiii născuți morți se datoresc unor modificări importante ale materialului genetic.

Bolile genetice, prin posibilitatea lor de a se transmite în succesiunea generațiilor, își pierd caracterul de „boli individuale"; ele *nu interesează numai individul afectat ci și familia sa, populația în care trăiește*, iar tulburările de reproducere influențează evoluția unor structuri și fenomene demografice: familia, căsătoria, fecunditatea, natalitatea și mortalitatea infantilă.

„Indiscutabil nici o boală genetică nu este un flagel social, dar reunirea tuturor afecțiunilor genetice într-un singur grup, pe baza originii lor comune, realizează o frecvență și o gravitate ce nu pot fi astăzi ignorate" (J. M. R o b e r t, 1977). În aceste condiții, eforturile diferiților specialiști și ale geneticienilor trebuie să se finalizeze printr-un plan vast de prevenire, depistare și combatere a bolilor genetice.

* * *

Genetica medicală, prin triplul său conținut de disciplină fundamentală, clinică și medico-socială, devine o ramură distinctă a geneticii generale. Ea are un obiect și metode proprii de cercetare cu care studiază funcția genetică a omului sănătos și aplică datele obținute la omul bolnav. Folosind o metodologie specifică de explorare și diagnostic, genetica medicală își propune nu numai depistarea și tratamentul bolilor genetice ci și profilaxia lor activă. Se realizează astfel o îmbinare între teorie și practică, între fundamental și aplicativ.

1.3. OMUL, OBIECT DE STUDIU AL GENETICII

În comparație cu alte organisme, omul este, prin natura ființei sale, un „material de studiu genetic" care prezintă suficiente inconveniente. Fără a intra în detalii, vom menționa cîteva dintre ele:

— diversitatea genetică a indivizilor este mare și necontrolabilă (omul actual este „un polihibrid"); în plus, abaterile neidentificate de la normele vieții de familie introduc în studiu factori genetici străini greu de apreciat;

— bolile ereditare, deși numeroase, luate fiecare în parte au o frecvență mică și, de aceea, afectează un număr redus de familii;

— studiile genealogice sînt greu de efectuat, întrucît un cercetător în cursul vieții sale nu poate studia direct decît maximum 5 generații ;

— familiile umane sînt limitate ca număr de membri, iar dispersia geografică, sterilitatea, celibatul, decesele precoce scad și mai mult numărul de persoane analizate dintr-o familie ; de aceea, la om, nu pot fi realizate numere mari de exemplare, pentru a se obține valori statistice concludente ;

— omul nu poate fi obiect de experiențe genetice ;

— cercetările de genetică cer din partea medicului cunoștințe vaste din diferite specialități.

În ciuda dificultăților pe care le prezintă studiul geneticii la om, cercetările în acest domeniu au cunoscut și cunosc o dinamică ascendentă.

Inconvenientele subliniate mai sus pot fi depășite. Variabilitatea enormă a indivizilor constituie și un avantaj pentru genetică, deoarece reprezintă o sursă de informații privind realizarea și diversitatea fenomenelor genetice la om ; dificultatea pe care o creează variabilitatea umană poate fi evitată prin studiul grupurilor cu ereditate similară sau cu mediu identic de viață. În lipsa posibilităților de a realiza încrucișări experimentale, întîmplarea face să survină spontan la om situații similare. Chiar dacă familia umană este redusă, prin adunarea datelor de la mai multe familii se poate obține un material util pentru analiza statistică. Mai mult, prin numărul mare al cuplurilor ce se pot realiza în cele 6 miliarde de locuitori ai planetei, se creează o sursă imensă de material, din care geneticianul poate selecta ce are nevoie. În sfîrșit, *o echipă interdisciplinară* poate fi o soluție pentru volumul mare de cunoștințe pe care-l necesită munca geneticianului, iar plasarea ei într-un mare spital devine o necesitate.

Se poate conchide fără rezerve că *omul reprezintă un obiect deosebit de interesant pentru studiul genetic.* Indiscutabil că dificultățile nu trebuie minimalizate. Totuși, progresul continuu al geneticii medicale generează un optimism tonic, care ne permite să acționăm practic pentru cunoașterea tot mai profundă a structurilor și funcțiilor genetice la omul sănătos și bolnav. Aceasta va permite creșterea eficienței medicale în depistarea, prevenirea și tratarea unor boli.

CAPITOLUL 2

OMUL ÎN ORGANIZAREA SISTEMICĂ A LUMII VII

2.1. SISTEMELE BIOLOGICE ȘI NIVELURILE LOR DE ORGANIZARE

Organizarea este una din însușirile fundamentale ale materiei vii. Unitatea ei organizatorică este *sistemul,* definit ca un ansamblu de elemente, identice sau diferite, unite prin conexiuni într-un *întreg*[1]. Elementele componente (subsisteme) sînt legate între ele prin relații spațiale și interacțiuni, îndeplinind anumite funcții, prin care contribuie la menținerea *integrității* sistemului și realizarea activităților sale.

Structura sistemului, funcțiile și funcționarea părților sale componente (subsisteme), permit *delimitarea* lui spațială și determină *relațiile* sistemului cu mediul înconjurător. Pe baza acestor relații se deosebesc trei *categorii de sisteme :* izolate (nu realizează schimburi de materie și energie cu mediul), închise (efectuează cu sistemele înconjurătoare numai schimburi energetice) și deschise (au cu mediul atît schimburi energetice cît și materiale). În ultima categorie se încadrează și *sistemele biologice.*

„*Sistemele biologice* sînt sisteme deschise, informaționale care, datorită organizării lor, au capacitatea de autoconservare, autoreproducere, autoreglare și autodezvoltare ; ele au un comportament antientropic[2] și finalizat, care le asigură stabilitatea în relațiile lor cu alte sisteme" (N. Botnariuc, 1979).

[1] Definițiile și unele aspecte prezentate în acest capitol sînt sintetizate după excelenta lucrare a prof. N. Botnariuc — „Biologie generală", București, Editura didactică și pedagogică, 1979.

[2] *Entropia* este o mărime termodinamică care permite să evaluăm degradarea energiei unui sistem ; entropia caracterizează gradul de dezordine a sistemului.

Se cunosc mai multe tipuri de sisteme biologice, care diferă prin gradul și modul lor de organizare. Între ele se realizează o *ierarhie individuală* și supraindividuală.

Ierarhia individuală sau morfofiziologică este reprezentată prin ierarhia sistemelor integrate în interiorul organismului : molecule, celule, țesuturi, organe, complexe de organe. Între aceste sisteme se stabilesc anumite conexiuni și relații, iar integrarea lor unitară în economia organismului este realizată prin sisteme de control neurohormonal.

Ierarhia supraindividuală este o ierarhie a nivelurilor de organizare a materiei vii. Prin *nivel de organizare* înțelegem un ansamblu de sisteme biologice echivalente. Se disting patru niveluri : individual, populațional, biocenotic, al biosferei.

2.2. OMUL CA SISTEM BIOLOGIC INDIVIDUAL

Materia vie nu poate exista decît sub formă de organisme sau indivizi biologici.

Metabolismul este caracteristica de bază a organismelor și condiționează celelalte trăsături specifice indivizilor : ereditatea, variabilitatea, reproducerea, dezvoltarea ontogenetică, excitabilitatea, mișcarea ș.a.

Ereditatea asigură realizarea structurilor și funcțiilor caracteristice fiecărui individ precum și conservarea însușirilor speciei și unor trăsături individuale, în succesiunea generațiilor.

Variabilitatea individuală este reprezentată de caracteristicile morfologice și metabolice specifice unei persoane ; ele sînt determinate genetic și influențate de mediul ecologic și, pentru om, de mediul socio-cultural în care trăiește.

Reproducerea este un fenomen important atît pentru individ cît și pentru populație (specie), nivelul de organizare imediat superior în care este integrat individul.

Omul este un sistem biologic care se situează pe treapta superioară a complexității organismelor. El prezintă însă atît caracteristicile specifice nivelului individual (enunțate mai sus) cît și însușirile general valabile ale celorlalte sisteme biologice : caracterul istoric și informațional, integralitatea, echilibrul dinamic, programul, autoreglarea.

Caracterul istoric. Structurile și funcțiile caracteristice organismului uman actual sînt rezultatul unei îndelungate *evoluții filogenetice*. Ea s-a realizat prin perfecționarea continuă a unor structuri și funcții, la speciile care au premers strămoșii omului, precum și pe

linia de evoluție spre *Homo sapiens sapiens*. Acest fenomen, desfășurat într-o perioadă de 4—5 milioane de ani, este rezultatul selecției naturale, care a „fixat" în „zestrea genetică" a speciei noastre, însușirile cele mai valoroase ale strămoșilor. O probă indirectă a acestei evoluții istorice o reprezintă recapitularea rapidă a unor etape ale filogeniei noastre în cursul dezvoltării embrionare a fiecărei persoane.

Caracterul informațional. Apariția și evoluția vieții sînt „opera" acizilor nucleici. Primele celule vii și-au creat și adaptat un „aparat" complex de „înmagazinare", transmitere și prelucrare a informației genetice. Acest aparat a fost păstrat nemodificat („înghețat") la toate organismele care au evoluat progresiv din celulele primordiale ale lumii vii, inclusiv la om. El satisface integral toate condițiile „cibernetice" (astăzi bine definite) și de aceea, orice sistem biologic este un *sistem informațional.*

În esență, *informația* reprezintă un mesaj „scris" sub forma unei *anumite succesiuni de semnale* (nucleotidele, în cazul ADN) ; prin această secvență *specifică* de semnale, informația este *codificată.* Pentru a fi recepționată și utilizată de către un alt sistem (proteinele, în cazul organismelor vii) ea trebuie decodificată. De aceea, transcrierea și translația informației genetice necesită un *cod genetic,* care să stabilească corespondența dintre „limbajul" acizilor nucleici (secvențe de nucleotide) și cel al proteinelor (secvențe de aminoacizi), precum și a unui „aparat" pentru decodificare (reprezentat, în acest caz, de ribosomi și tARN). Sistemul descris este universal valabil în lumea vie și va funcționa la om întocmai ca la primele organisme unicelulare apărute în istoria vieții (v. cap. 5).

Informația genetică se transmite însă și în *succesiunea generațiilor* de celule și organisme. Pentru a realiza desfășurarea fidelă și corectă a acestui proces, informația trebuie „protejată" de posibilele alterări. În orice sistem informațional protecția se realizează în principiu prin : formularea mai amplă și mai explicită a mesajului, repetarea lui și evitarea „paraziților". Aceste măsuri presupun însă un surplus de informație, numită *redundanță.* În sistemele biologice cea mai frecventă formă de redundanță este repetarea mesajului prin : dublarea numărului de unități informatice (cromosomii), copierea mesajului în toate celulele provenite din celula inițială (ou sau zigot), repetarea lui la toți indivizii speciei (într-o formă generală identică dar cu particularități individuale). Asigurarea transmisiei perfecte la descendenți este realizată prin „împachetarea" moleculelor informaționale (ADN) într-o formă ușor de distribuit (cromosomii) și folosirea unui mecanism complex de mare siguranță și fidelitate (mitoza și meioza).

Caracterul informațional al oricărui sistem biologic este mult mai amplu. Trăind într-un mediu extern specific, organismele vii sînt capabile să recepționeze informațiile externe, să le transmită centrilor de comandă, care le prelucrează și dictează informații adecvate subsistemelor componente. Omul posedă toate capacitățile necesare funcționării acestui tip informațional și, mai mult, datorită dezvoltării deosebite a scoarței cerebrale, realizează prelucrarea informațiilor la un nivel superior, nemaiîntîlnit în lumea vie.

Integralitatea sistemului biologic uman. Părțile componente ale unui sistem biologic se diferențiază (specializează) morfofuncțional, stabilesc între ele conexiuni și interacțiuni, care determină funcționarea sistemului ca un întreg. Proprietățile sistemului *depășesc suma însușirilor părților componente*, deoarece acestora li se adaugă noi calități. Realizarea integralității este posibilă datorită mecanismelor de integrare și control, umorale și nervoase.

La sistemele biologice în general și la om în special, integralitatea este foarte dezvoltată, datorită creșterii diferențierii părților componente, dezvoltării unor relații complexe între ele și eficienței sporite a mecanismelor de control și centralizare a funcțiilor elementelor comune. Dezvoltarea integralității va determina „o adaptare mai fină, mai suplă și mai subtilă a indivizilor la mediul lor de viață".

Echilibrul dinamic. Ca orice sistem biologic, care efectuează permanent schimburi de materie și energie cu mediul ambiant, organismul uman se *autoreînnoiește continuu;* el își păstrează însă permanent individualitatea sa, determinată genetic, reușind să realizeze astfel un *echilibru dinamic* între stabilitate și schimbare. Acest echilibru se realizează prin *compensarea metabolică* a pierderilor energetice și materiale. În felul acesta, împiedicînd și chiar reducînd entropia, omul, ca orice sistem biologic, este prin esența sa un sistem antientropic.

Programul. Evoluția fiecărei ființe umane, din momentul concepției și pînă la sfîrșitul ei, se realizează pe baza unui *program general,* care determină desfășurarea secvențială a fiecărei etape de dezvoltare ontogenetică și condiționează, în ultimă instanță, durata de viață a organismului. Acest program „pentru sine" asigură existența și autoconservarea individului.

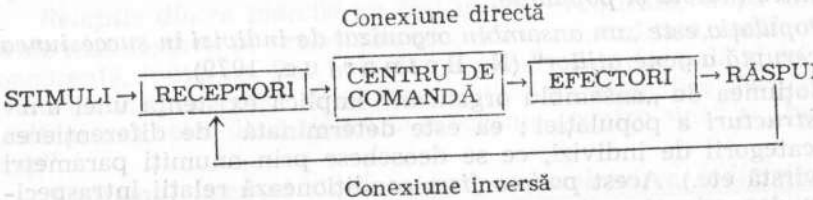
„Programul principal determină o serie de programe inferioare", pentru subsistemele componente ale organismului (organe, țesuturi, celule) care se vor edifica și funcționa într-o manieră strict coordonată (v. § 5.4.2).

Individul uman se integrează, ca parte componentă, în sistemul biologic ce formează nivelul populațional. Această acțiune se realizează printr-un „program superior" care asigură existența sistemului populațional în care este integrat organismul.

Există deci o *ierarhie* de programe care asigură funcționarea sistemelor în care este implicată ființa umană.

Autoreglarea. Menținerea integralității și echilibrului dinamic al sistemului biologic uman se realizează prin controlul și coordonarea funcțiilor elementelor sale componente și controlul comportamentului față de alte sisteme.

Mecanismele de control au o organizare care permite funcționarea lor *automată* (autoreglată). Informațiile provenite din mediu sînt recepționate, transmise la centrii de comandă, care le prelucrează și „ordonă" efectorilor răspunsul potrivit față de stimuli :



În afara acestei *conexiuni directe,* există însă și posibilitatea comparației între eficiența răspunsului și comandă ; orice diferență va fi sesizată de către dispozitivele de recepție, transmisă centrilor de comandă, care-și vor adapta impulsurile în funcție de rezultatul obținut. Această *conexiune inversă* („feed back") poate fi negativă sau pozitivă, diminuînd sau intensificînd comenzile spre efectori.

Prin aceste mecanisme de conexiune inversă se reglează majoritatea funcțiilor din organism, asigurîndu-se *homeostazia* internă și *răspunsurile adecvate* la „agresiunile" mediului extern. În felul acesta se asigură *existența și stabilitatea* sistemului individual, care reușește (între anumite limite) să contracareze, să anihileze influența diferiților factori. Însăși reglarea genetică a sintezei proteinelor (v. § 5.4.1.), implicate în realizarea structurilor și tuturor proceselor metabolice, se realizează pe baza acestui principiu de autoreglare automată.

Toate răspunsurile sistemelor autoreglabile sînt orientate, *finalizate,* pentru realizarea unor efecte adecvate. Această finalitate este un fenomen obiectiv, rezultat din însăși organizarea sistemului. Ea asigură stabilitatea relativă a sistemului și permite autoconservarea sau viața lui.

2.3. INDIVID, POPULAȚIE, BIOCENOZĂ

Nivelul individual stă la baza ierarhiei nivelurilor de organizare a materiei vii. Fiecare organism este însă o componentă a sistemului superior, *populațional sau al speciei.* Populațiile ocupă un anumit mediu natural (biotop), în care trăiesc împreună cu alte specii, alcătuind o *biocenoză*[1] ; totalitatea biocenozelor formează *biosfera.*

Omul, ca sistem biologic individual, stabilește anumite *relații* cu nivelurile de organizare superioară. El domină biocenozele la care participă și stăpînește biosfera ; mai mult, el le poate modifica prin activitățile sale. Și totuși, omul nu se poate sustrage rigorilor de influență pe care le impune ierarhia nivelurilor de organizare. Dintre multiplele relații cu sistemele supraindividuale ne vom referi la cea dintre *individ și populație.*

Populația este „un ansamblu organizat de indivizi în succesiunea neîntreruptă a generațiilor" (N. Botnariuc, 1979).

Noțiunea de „ansamblu organizat" implică existența unei *anumite structuri* a populației ; ea este determinată de diferențierea unor categorii de indivizi, ce se deosebesc prin anumiți parametri (sex, vîrstă etc.). Acest *polimorfism* condiționează relații intraspecifice de dependență reciprocă, care reunesc indivizii într-un întreg, asigurînd astfel integralitatea sistemului populațional sau al speciei. Prin aceasta, populația capătă însușiri noi, depășind sensul simplist al sumei „aritmetice" a tuturor indivizilor.

În interiorul populațiilor biologice se deosebesc și anumite grupuri ce au caractere genetice comune ; ele alcătuiesc *rasele.* La om, studiile antropologiei clasice (morfologice) au delimitat patru grupe rasiale : europid, mongolid, negrid și australid. Cercetările genetice recente, bazate în esență pe analiza caracterelor determinate monogenic, *nu confirmă însă existența raselor umane,* stabilite prin metodele raseologiei morfologice. Mai mult, se schimbă și conținutul definiției populației, considerată ca un *„grup de indivizi cu un fond comun de gene"* sau mai exact, ca *„ansamblul de gene"* pe care le posedă colectivitatea, răspîndite la întîmplare printre indivizi (aceste probleme vor fi discutate în cap. 8 — Genetica populațiilor). Fiecare individ reprezintă o *asociere unică,* pasageră și perisabilă a unor gene ; el nu are decît o singură dimensiune temporală : el există. Un individ „nu se reproduce", nu-și creează la descendenți o copie conformă lui, căci numai unele din genele sale trec bariera generațiilor, prin intermediul gameților.

[1] Unitatea dintre biotop și biocenoză se numește ecosistem.

„Succesiunea neîntreruptă a gameților" conferă populației un caracter temporal, istoric, specific, care are o anumită evoluție în timp. Adaptîndu-se la diferite condiții de mediu și suferind rigorile selecției naturale, populațiile evoluează continuu (adaptarea și evoluția sînt fenomene specifice populației). În timp ce individul are o existență limitată, timpul de existență al speciei este nedefinit.

Ambele noțiuni prezentate mai sus și incluse în definiția populației sînt în realitate (și mai ales la om), mult mai complexe. Într-adevăr, esența (conținutul) organizării (structurii și funcției) populației este reprezentată de *relațiile intraspecifice,* fie dintre unitățile speciei (de ex. : rasele), fie între indivizi sau grupări de indivizi, din interiorul populației. Finalitatea lor este reprezentată de asigurarea supraviețuirii, perpetuării și dezvoltării populației.

Relațiile dintre indivizi au fost inițial clasificate, după modul lor de manifestare, în : relații de cooperare, neutralitate, indiferență, concurență, luptă ș.a. Dar această clasificare este formală și subiectivă. Potrivit concepției sistemice, relațiile intraspecifice decurg din desfășurarea celor două tipuri de programe „pentru sine" și „pentru grup".

Programul „pentru sine" asigură *supraviețuirea indivizilor* în condițiile concrete ale mediului. Relațiile prin care se realizează acest program sînt *relații trofice* (de procurare a hranei) și de *protecție* (apărare). Ele includ în primul rînd fenomenul de *agregare,* de „viață în grup", care permite îndeplinirea superioară a celor două funcții, nutriția și apărarea. În aceeași categorie intră *migrațiile și concurența* (lupta) intraspecifică pentru hrană, spațiu, adăpost. Excluzînd intenționat din discuție exemplele numeroase din lumea animală și referindu-ne la om, ne mulțumim să menționăm că în întreaga istorie a umanității, începînd cu primele ei momente, relațiile trofice și de protecție, viața în colectivități, migrațiile și concurența dintre grupuri (sub diferitele ei forme) au fost prezente. Ele au acționat mai ales în prima perioadă a evoluției omului, controlată aproape în întregime de legi biologice (și în primul rînd de selecția naturală). Ulterior, perfecționarea stațiunii verticale și mersului biped, eliberarea mîinii, utilizarea uneltelor și focului — au marcat saltul calitativ spre perioada decisivă a umanizării, în care procesul muncii și transformării conștiente a naturii, apariția limbajului articulat au determinat dezvoltarea vieții sociale. Selecția naturală trece pe un plan secundar, rolul dominant avîndu-l legile sociale. În aceste condiții *relațiile interumane* capătă un nou conținut, determinat în esență de modul de producție, iar evoluția omului este guvernată aproape în întregime de legi sociale ; legile biologice își „res-

trîng" acțiunea mai ales la nivel individual (controlînd formarea, dezvoltarea, metabolismul, ereditatea și variabilitatea).

Relațiile intraspecifice care decurg din desfășurarea programului populațional, „pentru grup", au funcția să asigure *perpetuarea speciei*. Aici se includ următoarele relații, definite la modul biologic : „pregătirea" perioadei reproductive ; alegerea partenerului, împerecherea, fecundarea ; grija față de urmași. În cazul omului ele corespund : dezvoltării pubertare, maturării, formării deprinderilor socio-culturale care permit o viață independentă și asigură posibilitățile biologice și socio-economice necesare constituirii familiei ; alegerea partenerului de viață, asimilarea reciprocă și realizarea unității de cuplu — care creează premizele optime concepției copiilor ; această perioadă se continuă firesc, biologic și uman, prin creșterea copiilor și educarea lor. În felul acesta se asigură dezvoltarea și perpetuarea speciei.

Relațiile determinate de cele două programe „pentru sine" și „pentru grup" se intrepătrund și nu sînt niciodată pure ; în anumite perioade predomină unele sau altele. Ele au deseori un caracter dialectic, contradictoriu, întrucît modificările ce se produc la nivel individual în cadrul programului „pentru sine" nu sînt obligator utile nivelului superior, populațional — după cum nici modificările acestuia (necesare existenței sale în anumite condiții concrete) nu corespund „intereselor" individuale. În această contradicție primează „necesitățile" sistemului de ordin superior — cel al populației, care subordonează și coordonează caracteristicile individuale cele mai diferite.

CAPITOLUL 3

INDIVIDUALITATEA BIOLOGICĂ A FIECĂREI FIINȚE UMANE

3.1. NOȚIUNILE DE INDIVIDUALITATE GENETICĂ ȘI BIOLOGICĂ

Orice ființă umană se formează și se dezvoltă dintr-o celulă inițială, ou sau zigot. Ea reunește „zestrea" ereditară a celor doi părinți într-o configurație genetică nouă, unică și constantă ; această *„individualitate genetică"* va determina :

— *programul genetic* al evoluției ontogenetice a organismului ;

— *individualitatea biologică* a viitorului individ, reprezentată de ansamblul caracterelor morfologice, fiziologice, biochimice și tisulare, *specifice* fiecărei persoane.

Ambele fenomene sînt influențate de factorii mediului extern, astfel că omul este produsul (rezultanta) interacțiunii permanente dintre cele două „forțe", ereditatea și mediul, care condiționează ansamblul structurilor și funcțiilor sale vitale.

3.2. REALIZAREA INDIVIDUALITĂȚII BIOLOGICE PRIN INTERACȚIUNEA DINTRE EREDITATE ȘI MEDIU

3.2.1. DEFINIREA NOȚIUNILOR DE EREDITATE ȘI MEDIU

a) **Ereditatea.** Prin *ereditate* se înțelege, în mod obișnuit, proprietatea unui organism de a transmite caracterele sale la urmași (de la lat. *„hereditas"* — moștenire). Ereditar este deci „ceea ce se moș-

tenește". Această definiție etimologică, larg utilizată de nespecialiști, este insuficientă deoarece nu exprimă complet sensurile multiple și actuale ale proceselor ereditare. Este adevărat că *ereditatea determină și conservă însușirile individului și ale speciei.* Dar moștenirea ereditară nu înseamnă o conservare perfectă a acestor însușiri, deoarece descendenții unui organism nu sînt identici cu părinții lor; ei se aseamănă în mare măsură cu aceștia, dar prezintă și numeroase deosebiri. Ceea ce se transmite de la părinți la copii este doar o *similitudine biologică,* un „fond ereditar" comun, la care se adaugă permanent diferențe noi. *Ereditatea* — în sensul de conservare — se completează armonios cu *variabilitatea;* aceasta ne „apără" de uniformitate, de stagnare și ne acordă privilegiul schimbării și evoluției, căci „nimic nu durează în afară de schimbare care este veșnică".

Depășind sensul etimologic al cuvîntului, ereditatea se poate defini mai cuprinzător ca :

„...un proces dublu de realizare și conservare a similitudinii biologice în succesiunea generațiilor de celule și organisme, în cadrul unei variabilități complexe (impusă de mutații și recombinări)"[1] (N. Zaharia, 1973).

Suportul material al eredității umane este reprezentat, la nivel molecular, de *acidul dezoxiribonucleic (ADN).* El *deține informația ereditară, o exprimă* sub forma caracterelor noastre morfologice, funcționale sau biochimice și *o conservă* în succesiunea generațiilor de celule și organisme.

ADN se găsește în nucleul celulelor sub formă de cromatină și cromosomi. O mică cantitate de ADN există și în mitocondrii (2%).

Cromosomii[2] sînt structuri nucleare alcătuite din ADN și proteine care conțin un ansamblu liniar de gene.

Genele („factorii sau determinanții ereditari") sînt unități de structură și funcție ale materialului genetic, localizate în cromosomi.

Numărul, forma și organizarea cromosomilor în celulă sînt caracteristici specifice fiecărei specii. În nucleul celulelor somatice (diploide) se găsesc două seturi *(2 n)* de cromosomi omologi, cromosomi identici ca mărime, formă și conținut genetic dar diferiți ca origine, unul matern și altul patern ; celulele sexuale (haploide) au un singur set *(n)* de cromosomi. Suma genelor dintr-un set haploid (de cromosomi) alcătuiește genomul.

[1] Mutațiile și recombinările sînt modificări ale materialului genetic care determină apariția unor caractere ereditare noi (cap. 7).

[2] Definițiile termenilor genetici folosiți în acest manual sînt luate din dicționarul *„Glosary of Genetics and Cytogenetics,* ed. IV, 1976„ editat de Rieger, Michaelis și Green.

Informația ereditară conținută în cromosomi se numește *genotip,* iar informația genetică a ADN mitocondrial formează *plasmotipul.* Genotipul împreună cu plasmotipul alcătuiesc *idiotipul* sau suma totală a determinanților ereditari ai unui organism.

Orice modificare accidentală a structurii ADN din gene și cromosomi se numește *mutație ;* ea produce o „alterare" a informației genetice și, de cele mai multe ori, o modificare a funcției genei.

b) **Mediul.** Noțiunea de mediu trebuie înțeleasă în sensul larg, de ansamblu al tuturor factorilor interni și externi (ecologici, sociali și culturali) care influențează realizarea unui anumit caracter. Ei acționează în „spațiul" pe care îl ocupă un individ într-un anumit moment al ontogeniei sale. Există deci „o serie de medii" corespunzătoare fiecărei etape din dezvoltarea și existența individului.

Dintre factorii de mediu extern, o importanță deosebită pentru om o au factorii socio-economici, educaționali și culturali.

c) **Interacțiunea ereditate—mediu.** În orice moment al vieții sale, omul este o *rezultantă* a interacțiunii dintre ereditare și mediu. Cele două „forțe" intervin în proporții variabile în realizarea caracterelor normale sau anormale. Acestea pot fi clasificate, în funcție de participarea eredității și mediului în trei categorii : caractere „pur" ereditare, caractere determinate exclusiv de mediu și caractere produse prin interacțiunea dintre ereditate și mediu.

3.2.2. CARACTERE „PUR" EREDITARE

Caracterele pur ereditare sînt determinate, aproape exclusiv, de structura genetică, normală sau modificată a unui individ. Ele cuprind :

— caracterele de *specie* ;

— caracterele care determină *individualitatea biologică* ;

— unele *caractere anormale* sau boli produse prin anomalii ale unor proteine de structură sau ale unor enzime (exemple : lipsa unor factori de coagulare, modificarea structurii hemoglobinei, deficiența în G_6PD ș.a.), determinate de modificări ale materialului genetic. Spre deosebire de primele două categorii de caractere „pur" ereditare, caracterele anormale ereditare sînt prezente *numai la unii indivizi.*

Manifestarea unor caractere pur ereditare poate fi totuși influențată de mediul ecologic și social.

Exemplul 1. Gemenii monozigoți au o ereditate identică deoarece provin dintr-un singur zigot. Cu toate acestea ei nu sînt perfect identici deoarece se pot naște cu greutăți diferite, pot avea caractere morfologice foarte asemănătoare dar neidentice. Mai mult, crescuți în medii și condiții sociale diferite ei pot prezenta diferențe somatice, psihice și comportamentale.

Exemplul 2. Glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (G_6PD) este o enzimă ce intervine în metabolismul aerob al glucozei din eritrocit (șuntul pentozelor) asigurînd menținerea hemoglobinei în stare redusă. Deficiența eritrocitului în G_6PD (consecința unei mutații genice) scade capacitatea eritrocitului de a avea hemoglobină redusă și, în prezența unor agenți oxidanți puternici, se formează methemoglobina și apoi corpii Heinz care vor distruge globulul roșu (hemoliză). Persoanele cu deficiență în G_6PD sînt de obicei sănătoase dar... vulnerabile. Într-adevăr, după consumul de bob *(Vicia faba)* sau după inhalarea polenului acestei plante se poate declanșa o anemie hemolitică gravă („favism") ; același efect îl are administrarea unor medicamente (antimalarice, sulfamide, unele analgezice ș.a.). Rezultă deci că, la persoanele cu deficiență în G_6PD, boala nu apare decît în anumite condiții de mediu, care „solicită" reactivitatea scăzută a organismului. Evitarea lor modifică expresia genei anormale și împiedică manifestarea bolii.

În acest context al influenței mediului asupra caracterelor pur ereditare trebuie nuanțat și conceptul individualității biologice. Acesta este „opera acizilor nucleici", dar ar fi însă incomplet și unilateral să privim individualitatea umană numai prin prisma biologică. Indiscutabil, educația, cultura și viața socială marchează la fel de puternic personalitatea unui individ. Interferența celor doi factori ai unicității noastre a fost admirabil subliniată de J. Rostand: „fiecare om este unic pentru că provine dintr-un anumit ou (zigot) și fiindcă a trăit o anumită viață ; el este de două ori unic, atît prin singularitatea *originii* sale cît și prin singularitatea *aventurii* sale personale".

3.2.3. CARACTERELE DETERMINATE „EXCLUSIV" DE MEDIU

Mediul extern poate produce o serie de caractere normale sau anormale (boli) „pur ecologice". Cel mai frecvent este vorba de afecțiuni determinate de agenți infecțioși sau de paraziți, intoxicații acute (accidentale) sau cronice (profesionale), lipsa unor vitamine (ex : avitaminoza *C* sau scorbutul), iradiere ș.a.

Apariția sau gravitatea bolii determinată de acțiunea agenților externi este *condiționată deseori de structura genetică a individului.* Rareori putem vorbi de o acțiune „exclusivă" a mediului și mult mai

frecvent există o interacțiune între mediu și ereditatea proprie organismului. Fiecare individ prezintă *un mod particular, specific, de răspuns* la o agresiune externă ; datorită acestei individualități determinate genetic, oamenii sînt *inegali în fața bolii,* unii mai rezistenți, alții mai vulnerabili.

Astfel, din cele mai vechi timpuri, s-a constatat că în diferite epidemii nu se îmbolnăvesc toți cei care vin în contact cu germenii patogeni sau că gravitatea bolii variază de la un individ la altul. Această „rezistență" diferită la infecție este determinată de constituția genetică a fiecărei persoane și, în special, de structura proprie a sistemului HLA — „sistemul de supraveghere, alarmă și apărare a organismului" (J. Dausset; 1965, 1978).

Diferențele de structură HLA determină diferențele de răspuns la o agresiune microbiană. Unele combinații (de ex. : A_1-B_8-Dw_3-DRw_3) produc un răspuns umoral puternic și cei ce le posedă sînt mai bine protejați față de germeni ; alte combinații (de ex. : A_3-B_7-Dw_2-DRw_2) dau un răspuns mai slab. S-a remarcat că cei care posedă antigenul B_5 au anomalii de răspuns la infecția streptococică iar cei cu Bw_{16} răspund printr-un titru scăzut de anticorpi la virusul gripal. Din aceste exemple rezultă că forța de apărare antimicrobiană variază de la o persoană la alta în funcție de structura sa genetică. Ce genială previziune a avut Cl. Bernard afirmînd în secolul XIX „microbul nu-i nimic, terenul este totul" !

3.2.4. CARACTERE DETERMINATE DE INTERACȚIUNEA EREDITATE–MEDIU

Cei doi factori — *ereditatea* și *mediul* — interacționează complex și în proporții diferite la realizarea caracterelor normale sau anormale : ele pot fi predominant ereditare sau predominant ecologice. Acest fapt reiese concludent din figura 1. Exceptînd extremele acestei diagrame, care cuprind caracterele considerate pur ereditare sau pur ecologice, în rest, toate celelalte însușiri — morfologice sau funcționale, normale sau anormale — vor fi condiționate de acțiunea combinată și în proporții variabile a eredității și a mediului.

a) **Caractere normale.** În producerea caracterelor normale (v. fig. 1, partea stîngă), *ereditatea determină o parte (mai mare sau mai mică) dintr-un anumit caracter* (fig. 2 și 3).

De exemplu, în realizarea taliei ponderea eredității este apreciată la circa 67%, restul fiind „opera" mediului (alimentație, soare, mișcare) ; populații genetic diferite, care cresc în același mediu, ating înălțimi diferite (pig-

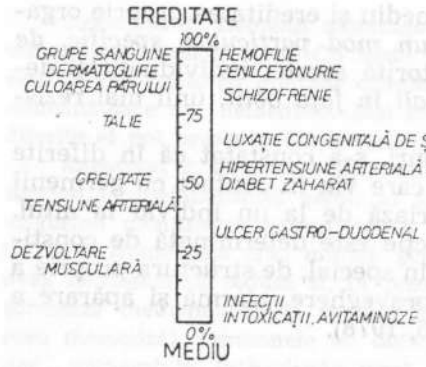


Fig. 1. Participarea eredității și mediului în realizarea unor caractere normale și boli.

meii Mbuti au o talie medie de 144 cm iar locuitorii din Nuier — Sudan, care trăiesc în aceleași condiții geografice, au o talie medie de 184 cm, întrucît au eredități diferite). În schimb, gemenii monozigoți, care au aceeași ereditate, crescuți în medii diferite ating înălțimi diferite (fig. 2).

Ereditatea determină, de asemenea, *limita superioară* (LS în fig. 3) *pînă la care poate fi dezvoltat un caracter* în condițiile unui mediu favorabil. Acest „potențial" sau „normă de reacție" depinde de structura genetică proprie fiecărui individ.

În realizarea caracterelor normale intervine nu numai ereditatea unui individ ci și *mediul său de viață : ecologic, social și cultural.* El determină o parte din caracter și permite sau nu atingerea limitei

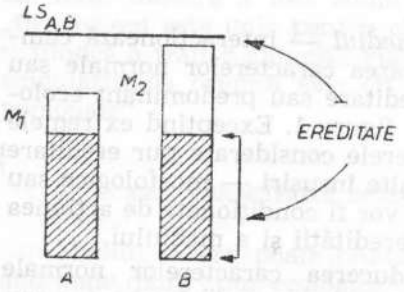


Fig. 2. Talia unei perechi de gene monozigoți (A și B) crescuți în medii diferite :
M_1 — defavorabil ; M_2 — favorabil ; LS — limita superioară de variație $LS_A = LS_B$ deoarece A și B au eredități identice).

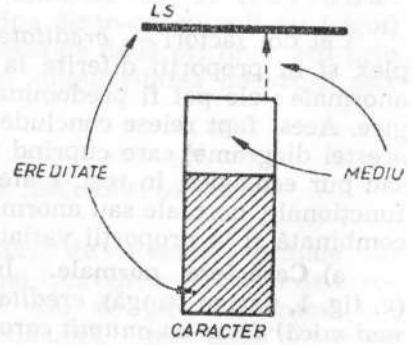


Fig. 3. Rolul eredității și mediului în realizarea caracterelor normale și anormale (boli) :
LS — limita superioară de variație.

superioare pînă la care poate fi sau nu dezvoltat acest caracter (fig. 3.) De aceea, mediul face ca un anumit potențial genetic să se realizeze diferit în condiții de viață diferite.

b) **Caractere anormale.** Interacțiunea dintre ereditate și mediu poate fi evidențiată și prin analiza cauzelor care determină anumite caractere anormale (boli). În figura 1 (partea dreaptă) la extremele diagramei se găsesc trecute afecțiuni ce pot fi considerate „pur genetice" (ex. hemofilia) sau „pur ecologice" (ex. intoxicațiile, avitaminozele) ; așa cum am arătat mai înainte, chiar și în aceste situații („pure") se poate evidenția interacțiunea ereditate — mediu, rolul unuia din cele două elemente fiind dominant. Pe diagramă sînt marcate apoi cîteva boli în care ereditatea și mediul intervin în proporții variabile.

c) **Predispoziția genetică la boală.** Fiecare om prezintă o anumită individualitate biologică, condiționată genetic și ecologic, care îl face mai rezistent sau mai vulnerabil la boală. De aceea *„nu există boli ci numai bolnavi"* (A. P a r r é), care fac boala în felul lor caracteristic, în funcție de „terenul" sau „constituția" lor.

Noțiunea de constituție trebuie înțeleasă în accepția de „capacitate de reacție la mediu" ; ea este determinată de ereditate („înnăscută"), dar modelată prin influența mediului, experiența și vicisitudinile vieții (V. S ă h l e a n u, 1976). Constituția determină predispoziția la boală sau rezistența. Acest lucru poate fi demonstrat prin corelațiile stabilite între diferite caractere genetice normale și unele afecțiuni.

Bolnavii cu ulcer duodenal au frecvent grupa 0 și sînt nesecretori ; persoanele cu grupa 0 prezintă însă o rezistență crescută la infecții virale ; indivizii care nu simt gustul amar al feniltiocarbamidei (negustători) se îmbolnăvesc mai des de gușă nodulară decît cei gustători ; persoanele cu haptoglobina Hp. 1—1 fac mai frecvent leucemie ca cei cu Hp. 2—2 ; riscul relativ al celor care posedă antigenul HLA B_{27} de a face inflamații articulare este de 121 ori mai mare față de cei care nu au acest antigen.

Predispoziția la boală este determinată de constituția genetică particulară a fiecărui individ și condiționată de experiența sa de viață. Bineînțeles, nu toți indivizii predispuși se îmbolnăvesc, deoarece este necesară intervenția factorilor de mediu care transformă predispoziția în boală (fig. 4). Boala apare prin interacțiunea necesară între ereditate și mediu.

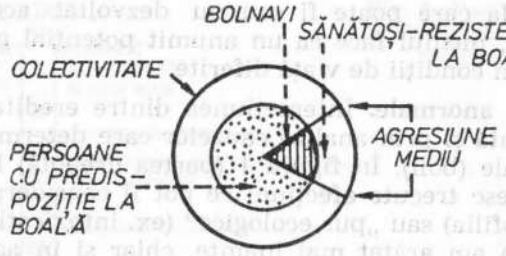


Fig. 4. Rolul predispoziției genetice și al factorilor de mediu în producerea bolii (după Harris).

3.2.5. RELAȚIA GENOTIP-FENOTIP-MEDIU

Interacțiunea complexă dintre ereditate și mediu se poate exprima prin relația din figura 5.

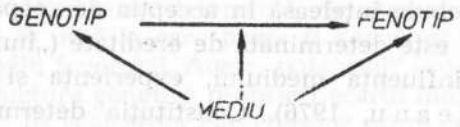


Fig. 5. Relația genotip-fenotip-mediu.

Genotipul reprezintă informația ereditară (genele) conținută în cromosomi. Genotipul unui individ se stabilește în momentul fecundării și rămîne *constant* în tot cursul dezvoltării sale ontogenetice.

Prin *fenotip* se înțelege totalitatea caracterelor morfologice, funcționale, biochimice, psihice și comportamentale *manifeste* (observabile) ale unui organism.

Fenotipul unui organism este rezultatul acțiunii genotipului sau mai exact al potențialului său genetic, precum și al mediului în care se găsește acel organism. Dependent de doi factori — ereditate și mediu — fenotipul este potențial *variabil*.

Relația genotip → fenotip este o relație *cauzală*, în sensul că genotipul organismului determină caracterele sale fenotipice ereditare. Relația genotip → fenotip *nu este însă totală*, deoarece nu include întreg genotipul și nici totalitatea fenotipului. Unele elemente din genotip nu se manifestă întotdeauna fenotipic (stare de recesivitate) iar o parte din fenotip este determinată de mediu (fig. 6).

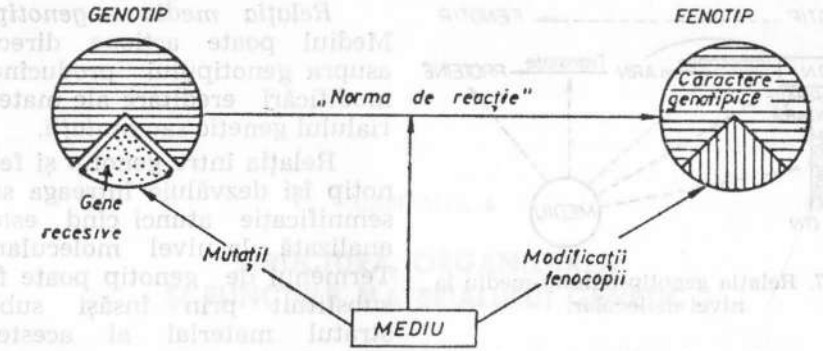


Fig. 6. Interacțiunea genotip-fenotip-mediu.

Caracterele fenotipice determinate de genotip („caractere genotipice") sînt *ereditare*.

Relația mediu → fenotip. O parte din caracterele fenotipice sînt determinate de mediu ; ele se numesc *modificații* și nu sînt ereditare. Formarea lor depinde de momentul ontogenetic în care acționează mediul, precum și de amplitudinea variațiilor sale.

Uneori anumite caractere fenotipice anormale determinate de mediu (și deci neereditare) sînt asemănătoare/identice cu unele caractere produse de genotip (mutații genice) ; ele se numesc *fenocopii*.

Exemplu : microcefalia poate fi consecința unei mutații genice sau poate fi produsă de acțiunea unor agenți din mediu (raxe X, infecții) asupra embrionului.

Rolul mediului în relația genotip → fenotip. Mediul influențează (modulează) între anumite limite expresia fenotipică a genotipului : același genotip în medii diferite va produce o varietate de fenotipuri (v. fig. 2).

Genotipul nu determină un singur fenotip, ci o varietate de fenotipuri, specifice diferitelor medii ; genotipul conferă deci organismului *„o normă de reacție"* la mediul ecologic și socio-cultural în care trăiește. „Genotipul este „partitura", iar fenotipul este „simfonia" pe care noi o auzim, marcată de personalitatea șefului de orchestră, minunată sau fără strălucire, după calitățile executanților" (A. Jaquard).

În sfîrșit, mai rar, unele genotipuri nu se pot exprima fenotipic decît în anumite condiții de mediu (exemplul cunoscut al deficienței în G_6PDU, pag. 26).

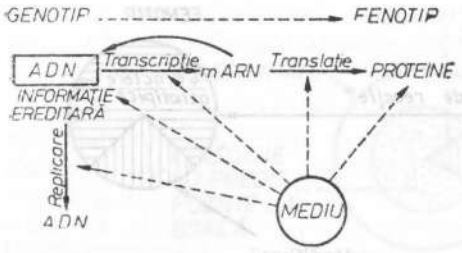


Fig. 7. Relația genotip-fenotip-mediu la nivel molecular.

Relația mediu → genotip. Mediul poate acționa direct asupra genotipului producînd modificări ereditare ale materialului genetic sau *mutații.*

Relația între genotip și fenotip își dezvăluie întreaga sa semnificație atunci cînd este analizată la nivel molecular. Termenul de genotip poate fi substituit prin însăși substratul material al acestei informații, molecula care îl deține : ADN. Caracterele fenotipice sînt determinate de proteine structurale sau catalitice (enzime). În acest fel, relația genotip → fenotip devine : ADN → Proteine și se traduce prin ideea unanim acceptată, că *ADN deține și exprimă informația necesară pentru sinteza proteinelor (enzimelor)* ce constituie suportul caracterelor ereditare manifeste ale organismului. Expresia informației ereditare nu se va face direct, ci prin intermediul unui „mesager" (*m*ARN) care copiază (transcripție) informația din ADN nuclear, trece în citoplasmă și apoi servește drept matriță pentru sinteza de proteine (translație).

Prin definiție, ereditate înseamnă *conservarea* informației în succesiunea generațiilor ; molecula de ADN deține și această calitate deoarece prin procesul de *replicare semiconservativă* (v. cap. 6.1.) poate da naștere la două molecule de ADN identice între ele și identice cu molecula inițială.

Se ajunge astfel la o relație care, în termeni moleculari, exprimă esența proceselor ereditare (fig. 7).

Această *relație este denumită „dogma centrală a geneticii".* Fiecare etapă în realizarea ei poate fi influențată de mediu.

CAPITOLUL 4

STRUCTURA, ORGANIZAREA ȘI FUNCȚIILE MATERIALULUI GENETIC

Prima ipoteză despre structura și funcția materialului genetic a fost formulată de Gr. Mendel (1865). Pentru a explica „geneza" unor caractere fenotipice ereditare și modul lor de transmitere la descendenți, el a presupus existența unor „factori sau determinanți ereditari". Aceste elemente, care inițial erau pur ipotetice, au devenit, în timp, structuri reale, materiale.

După descoperirea și descrierea cromosomilor (Waldeyer, 1888), Boveri și mai ales Sutton (1902) au emis și susținut ipoteza că *factorii ereditari sau „genele"* (după termenul introdus de Johansen, 1903) *sînt părți din cromosomi.* Această „idee de aur" pentru genetica modernă a fost larg confirmată de T. H. Morgan și colaboratorii săi (1910—1925). În felul acesta, „gena" încetează să mai fie o creație logică, abstractă, a geniului mendelian și capătă un conținut concret, material.

Mai tîrziu, biochimiștii au stabilit că cromosomii sînt alcătuiți din acid dezoxiribonucleic (ADN) și histone. În 1944 Avery și colab. demonstrează rolul genetic al ADN, prin cercetările de transformare bacteriană indusă de ADN liber. Ulterior, se realizează și alte experimente (conjugarea bacteriană, infecția bacteriilor cu bacteriofagi) care stabilesc cu certitudine rolul ADN în ereditate și natura chimică a genei. Exceptînd unele ribovirusuri (care conțin numai ARN), toate celelalte ființe vii au la baza funcției lor genetice acidul dezoxiribonucleic.

4.1. STRUCTURA ADN

Descoperirea rolului genetic al ADN a concentrat atenția cercetătorilor asupra structurii sale, întrucît descifrarea ei reprezenta singura cale pentru înțelegerea naturii și funcției genei. În anul 1953,

J. D. Watson și Fr. Crick (Premiul Nobel în 1962) au imaginat un model al moleculei de ADN cu *două catene polinucleotidice*, legate complementar prin bazele azotate, înfășurate plectonemic, pentru a forma o *elice dublă*. Acest model, *universal* valabil în lumea vie, corespunde funcțiilor genetice ale ADN, deoarece explică modul în care se stochează, se conservă și se exprimă informația ereditară. Gena încetează astfel să mai fie o entitate „misterioasă" și ADN devine nu numai esența geneticii, ci și un veritabil simbol al vieții.

4.1.1. STRUCTURA PRIMARĂ A ADN

ADN este un macropolimer de *dezoxiribonucleotide* : $(N\text{-}dR\text{-}P)_n$. Lungimea și greutatea sa moleculară sînt foarte mari, permițînd stocarea unei cantități uriașe de informație ereditară ; ele variază de la specie la specie (la om, $GM = 3{,}5 \times 10^{12}$ daltoni) (P. Bak ș.a. 1979). Cantitatea de ADN din nucleul celulelor somatice (diploide) este însă *constantă* la indivizii aceleiași specii.

Dezoxiribonucleotidele (N-dR-P) sînt alcătuite din :

— o bază azotată (N) — purinică : adenina (A), guanina (G) sau pirimidinică : citozina (C), timina (T) ;

— o pentoză — dezoxiriboza (dR) ;

— acid fosforic (P).

Bazele azotate se leagă la C_1 al dR (fig. 8) formînd patru tipuri de nucleozide (adenozină, guanozină, citidină și timidină) ; acidul fosforic se leagă apoi la C_5 al dR și în felul acesta se formează dezoxiribonucleotidele, monomerii ce intră în alcătuirea moleculei de ADN, înalt polimerizată.

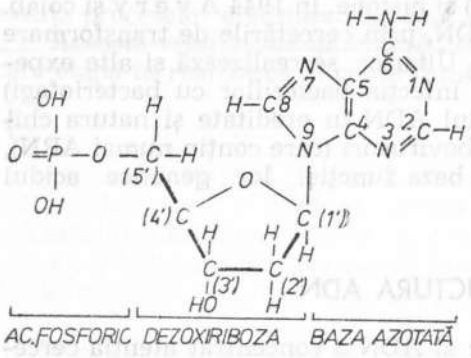


Fig. 8. Structura unui dezoxiribonucleotid (acid deoxiadelinic sau d AMP).

În molecula de ADN nucleotidele sînt *polimerizate* în lanțuri foarte lungi, prin legături $3' \rightarrow 5'$ fosfodiester, formate între C_3 al dR unui nucleotid și P fixat la C_5 al dR nucleotidului următor ; se realizează astfel o *catenă glucido-fosforică*, în care dR alternează regulat cu P. Pe această „coloană vertebrală" se fixează *perpendicular* cele patru tipuri de baze azotate (fig. 9).

Datorită legăturilor $3' \rightarrow 5'$ fosfodiester, catena polinucleotidică are o anumită *polaritate* : 5'—P → 3'—OH, determinată de faptul că pozițiile corespunzătoare ale nucleotidelor terminale nu sînt angajate într-o legătură cu alt nucleotid.

Configurația astfel obținută, prin polimerizarea nucleotidelor într-un singur lanț continuu, se numește *structura primară a ADN*.

În catena de ADN poziția unui nucleotid nu impune, nu cere, cu necesitate în vecinătatea sa, prezența unui anumit nucleotid ; pozițiile adiacente pot fi ocupate de oricare din cele patru tipuri de dezoxiribonucleotide. În lungul catenei de ADN există deci „...o libertate totală de așezare a nucleotidelor ; ea conferă ADN întreaga sa capacitate de informare" (J. L. Parrot).

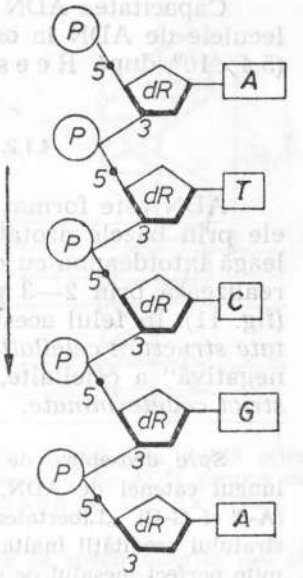


Fig. 9. Diagrama structurii primare a ADN.

Secvența (succesiunea) nucleotidelor în lungul moleculei de ADN reprezintă informația ereditară codificată. Ea va determina (prin transcripție și translație, grație codului genetic) așezarea aminoacizilor în moleculele proteice (trei nucleotide semnifică un aminoacid) într-o anumită secvență ; aceasta va condiționa activitatea biologică specifică a proteinei (fig. 10).

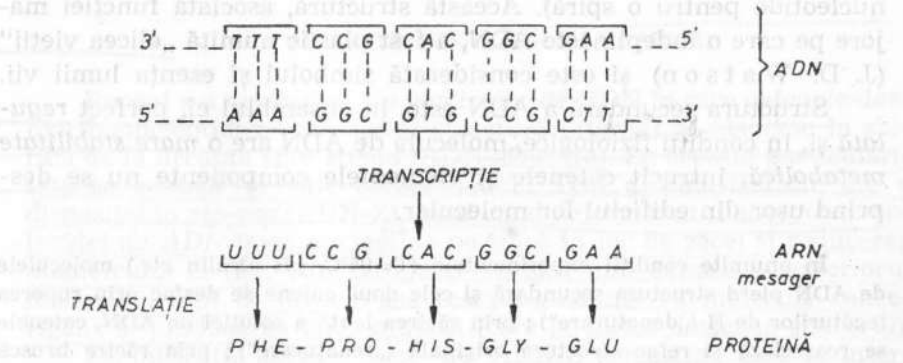


Fig. 10. Transcripția și translația informației genetice din ADN în proteină.

Capacitatea ADN de a stoca informație este *uriașă*, întrucît moleculele de ADN la om au în total circa 6 miliarde de nucleotide ($5{,}4\times10^9$, după Rees și Jones, 1972).

4.1.2. STRUCTURA SECUNDARĂ A ADN

ADN este format din *două catene*[1] polinucleotidice legate între ele prin bazele azotate, *în mod complementar*: o bază purinică se leagă întotdeauna cu o bază pirimidinică, A=T și G≡C (legătura se realizează prin 2—3 punți de hidrogen, de natură electrostatică) (fig. 11). În felul acesta, *structura unei catene determină cu necesitate structura celeilalte catene*: fiecare dintre ele reprezintă „o copie negativă" a celeilalte, deci cele două catene sînt *complementare și strict codeterminate*.

Spre deosebire de „libertatea" totală de așezare a nucleotidelor în lungul catenei de ADN, în sens transversal există o „necesitate" absolută (A-T și G-C). „Libertatea și necesitatea se asociază sublim pentru a da substratului eredității înalta sa diferențiere și capacitate de a exprima și transmite perfect mesajul pe care-l deține (Parrot)".

Legăturile stereochimice (spațiale) A-T și G-C fac ca secvențele nucleotidice ale celor două catene să se „dirijeze" în sensuri opuse, iar catenele să fie *antiparalele* (fig. 11).

Cele două catene se înfășoară plectonemic, una în jurul alteia și amîndouă se rulează *dextrogir* (ca un tirbușon) în jurul unui ax central (fig. 12), formînd o *dublă spirală helicoidală coaxială* (zece nucleotide pentru o spiră). Această structură, asociată funcției majore pe care o îndeplinește ADN, a fost plastic numită „elicea vieții" (J. D. Watson) și este considerată simbolul și esența lumii vii.

Structura secundară a ADN este, în ansamblul ei, perfect *regulată* și, în condiții fiziologice, molecula de ADN are o *mare stabilitate metabolică*, întrucît catenele și elementele componente nu se desprind ușor din edificiul lor molecular.

În anumite condiții experimentale (T=95°C, pH alcalin etc.) moleculele de ADN pierd structura secundară și cele două catene se desfac prin ruperea legăturilor de H („denaturare"); prin răcirea lentă a soluției de ADN, catenele se reasociază și refac structura originală („renaturare"); prin răcire bruscă

[1] Excepție bacteriofagul ∅ X 174 care este monocatenar.

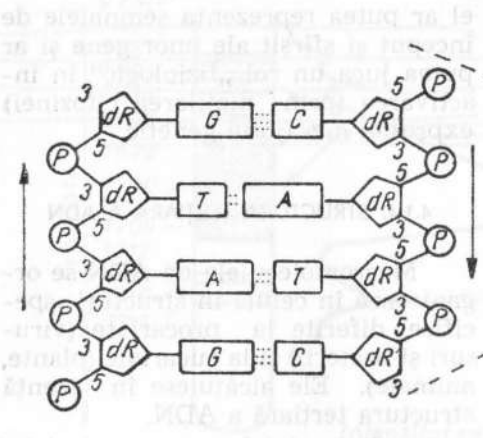


Fig. 11. Schema structurii secundare a ADN.

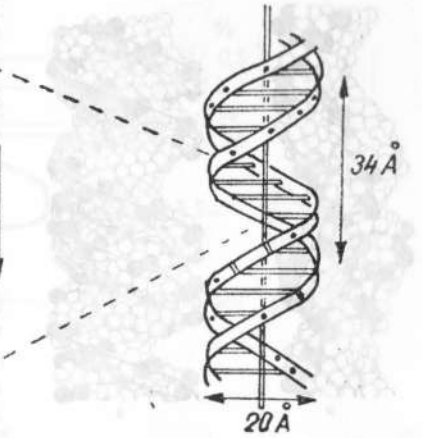


Fig. 12. Modelul în dublă elice al moleculei de ADN propus de Watson și Crick (1953).

ele rămîn separate. Cu catene izolate de ADN de la specii diferite sau cu catene de ADN și ARN se pot forma (pe baza complementarității unor zone din catene) hibrizi moleculari ADN-ADN sau ADN-ARN.

Structura secundară, bicatenară a ADN asigură realizarea funcțiilor sale: autocatalitică (sinteza unor noi molecule ADN prin replicare semiconservativă) și heterocatalitică (transcripție-translație-sinteză proteine).

4.1.3. ADN – SENESTRA (ADN-S SAU ADN-Z)

Recent s-a descris un tip particular de ADN în care catenele dezoxiribonucleotidice (cu aceeași structură internă) se răsucesc în spirală de la dreapta spre *stînga* (ADN-senestra). La această particularitate se adaugă și alte caracteristici: axul glucido-fosforic are o dispoziție în *zig-zag* (ADN-Z), producînd *deformarea și alungirea moleculei de ADN* (șase nucleotide pe spiră în loc de zece) și reducerea diametrului ei (fig. 13). Bazele G—C sînt mai expuse la exteriorul moleculei, fapt ce favorizează reacția guaninei cu molecule cancerigene și producerea unor mutații (care ar putea declanșa cancerul).

Semnificația acestor zone de ADN-S (senestra), care se intercalează în moleculele de ADN obișnuit conformat, nu este încă elucidată. Cert este că ADN-S nu reprezintă o formă anormală de ADN;

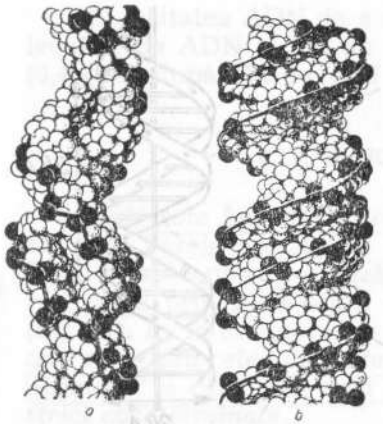


Fig. 13. Configurația spațială la ADN senestra (a) și ADN normal (b).

el ar putea reprezenta semnalele de început și sfîrșit ale unor gene și ar putea juca un rol „fiziologic" în inactivarea (prin metilarea citozinei) expresiei mesajului genetic.

4.1.4. STRUCTURA TERȚIARĂ A ADN

Macromoleculele de ADN se organizează în celulă în structuri specifice, diferite la procariote (virusuri și bacterii) și la eucariote (plante, animale). Ele alcătuiesc în esență structura terțiară a ADN.

a) **Procariotele** nu au materialul genetic separat de celelalte structuri ale celulei, întrucît nu prezintă un nucleu distinct. Virusurile și bacteriile posedă o singură moleculă de ADN bicatenar, lineară (și repliată) sau circulară, liberă, neasociată cu proteine ; ea formează o structură denumită corect *genofor* (termenul de „cromosom bacterian" este impropriu, căci în cromosomi ADN se asociază obligatoriu cu proteine bazice și acide). Unele bacterii pot avea un plus de material genetic, adițional la genomul normal, fie liber în citoplasmă (plasmide), fie inserat în genofor (episomi) ; el nu este strict necesar existenței bacteriei.

Cantitatea de material genetic la procariote este mică.

b) **Eucariotele** au marea majoritate a ADN-ului (98%) localizată în nucleu (în cromatină și cromosomi), organit ce formează elementul esențial din „aparatul genetic al celulei" ; o cantitate mică de ADN (2%) se găsește și în mitocondrii.

Eucariotele posedă mai *multe molecule de ADN* și deci o cantitate mare de informație ereditară.

Structura moleculelor de ADN nuclear este *heterogenă*, deoarece alături de secvențele nucleotidice unice (prezente într-un singur exemplar în genom) care alcătuiesc *ADN nerepetitiv* (60—70%), există secvențe scurte, repetate de sute de mii de ori, care formează *ADN repetitiv*[1] (30—40%).

[1] Acesta poate fi : înalt repetitiv (13—18%) (ex. ADN satelit ; ADN-Y specific masculin), moderat repetitiv (17%) (ex. ADN-r, matriță pentru rARN ; ADN ce codifică *t*ARN ; ADN pentru histone) și ADN cu secvențe scurte și inversate, în palindrom (3—6%) (după Bostock și Sumner, 1978).

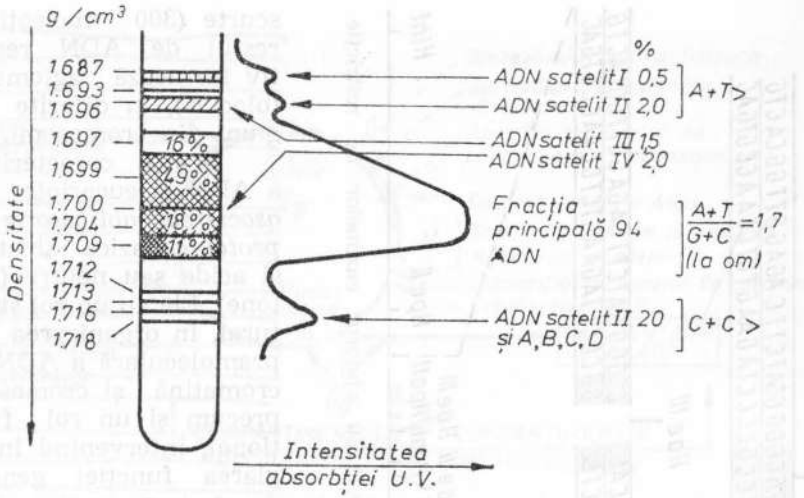


Fig. 14 Separarea fracțiilor de ADN prin centrifugare în gradient de densitate (modificat după Saunders, 1975 și Yunis, 1977).

Toate aceste tipuri de ADN au fost izolate și studiate prin diferite tehnici : a) denaturare și renaturare (v. pag. 36) : viteza de renaturare a zonelor cu ADN repetitiv este mai mare ca cea a regiunilor cu ADN nerepetitiv ; b) hibridarea unor segmente din catena de ADN (izolate prin denaturare) cu ARN mesager, marcat în prealabil radioactiv ; c) centrifugarea în gradient de densitate (clorură de cesiu) : densitatea de flotație a diferitelor fracții de ADN (principală și satelite) este diferită (fig. 14) ; d) clivarea moleculei de ADN prin enzime de restricție (Premiul Nobel 1978), care „taie" molecula în locuri specifice (cu o anumită secvență nucleotidică și o fragmentează în unități distincte (fig. 15) ; e) inserția unor gene într-un plasmid sau bacteriofag.

Aceste metode de mare finețe și ingeniozitate au permis „lansarea" ingineriei genetice și revoluția biologică pe care o trăim.

Cele două tipuri de ADN au funcții diferite : ADN nerepetitiv alcătuiește genele de structură, care comandă sinteza de proteine, iar ADN repetitiv formează genele ce controlează sinteza rARN și histonelor sau genele de reglare ale sintezei de proteine. O parte din ADN repetitiv are rol structural și este inactiv genetic. Distribuția în genom a diferitelor tipuri de ADN nu este uniformă : marea majoritate (80%) din genom este formată din alternarea unor secvențe nucleotidice unice (1 000—2 000 nucleotide) cu secvențe repetitive

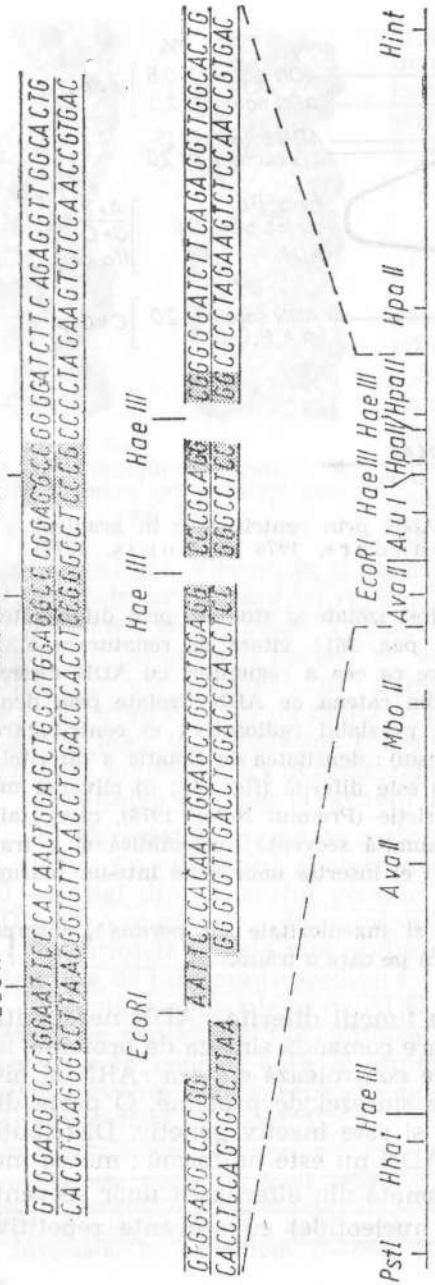


Fig. 15. Clivarea moleculei de ADN din gena pentru insulină (șoarece) cu ajutorul enzimelor de restricție (Gilbert, 1980).

scurte (300 nucleotide); restul de ADN repetitiv formează aglomerări (blocuri), în diferite regiuni din cromosomi.

O altă caracteristică a ADN la eucariote este *asocierea obligatorie cu proteine* bazice (histone) și acide sau neutre (hertone). Ele au un rol structural, în organizarea supramoleculară a ADN în cromatină și cromosomi, precum și un rol funcțional, intervenind în reglarea funcției genelor.

În sfîrșit, remarcăm că ADN la eucariote are o *structură supramoleculară*, deoarece complexele *nucleohistonice*, prin spiralizări succesive, formează fibrele de cromatină din nucleul interfazic, iar prin replierea și condensarea lor apar la începutul diviziunii cromosomii.

4.2. ORGANIZAREA ADN ÎN CELULĂ

Structurile celulare care conțin ADN (nucleul și mitocondriile) sau intervin în realizarea funcțiilor sale genetice (ribosomii, centriolii) alcătuiesc în totalitatea lor *aparatul genetic al celulei*. Întrucît marea majoritate a ADN din celulă

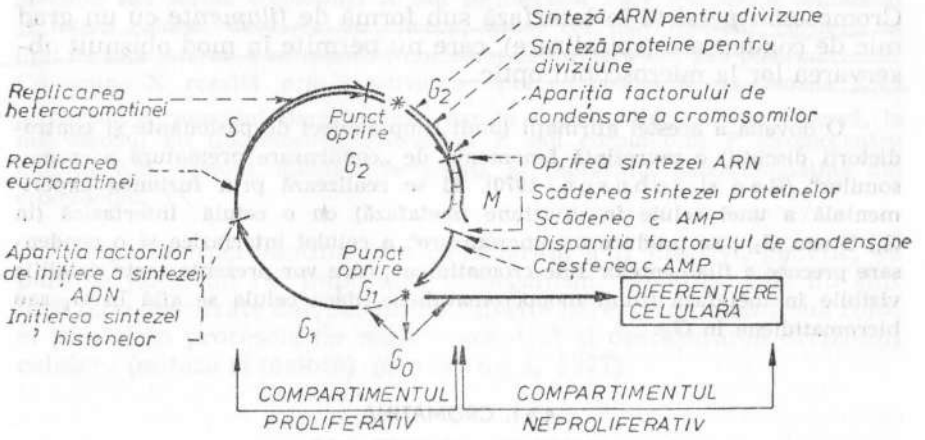


Fig. 16. Schema ciclului celular și principalelor evenimente ce au loc în fazele sale (modificat după Prescott, 1976).

este localizată în nucleu, acesta reprezintă elementul esențial al aparatului genetic.

Nucleul are o structură diferită în funcție de faza ciclului celular în care se găsește celula (fig. 16) : interfaza (cu perioadele G_1, S și G_2) și diviziunea (cu cele patru etape : profaza, metafaza, anafaza și telofaza). În faza S are loc sinteza de ADN și cantitatea de ADN la sfîrșitul acestei perioade precum și în G_2, este dublă (4 *n*) față de G_1 (2 *n*).

În interfază, nucleul este separat de citoplasmă printr-o membrană dublă, cu pori ; în interiorul ei se găsesc : cariolimfa (nucleoplasma), cromatina și nucleolul. Dintre aceste elemente, cel mai important este *cromatina* întrucît ea conține aproape tot ADN nuclear. La începutul diviziunii, membrana nucleară și nucleolii dispar iar cromatina formează *cromosomii*.

ADN nuclear este deci localizat în cromatină și cromosomi. Cele două „structuri" nu sînt de fapt entități deosebite ci doar modalități diferite de organizare morfo-funcțională a materialului genetic în interfază și diviziune. Între ele există o relație dinamică, exprimată astfel :

$$\text{CROMATINA} \underset{\text{Telofază}}{\overset{\text{Profază}}{\rightleftharpoons}} \text{CROMOSOMI}$$

Cromatina „se condensează" la începutul profazei în cromosomi și aceștia se „despiralizează" la sfîrșitul telofazei, formînd cromatina.

Cromosomii *persistă* în interfază sub formă de *filamente* cu un grad mic de condensare (spiralizare), care nu permite în mod obișnuit observarea lor la microscopul optic.

O dovadă a acestei afirmații (mult timp subiect de pasionante și contradictorii discuții) o reprezintă fenomenul de „condensare prematură a cromosomilor" (R a o și J o h n s o n, 1970). El se realizează prin fuziunea experimentală a unei celule în diviziune (metafază) cu o celulă interfazică (în G_1, S sau G_2) ; se produce o „sincronizare" a celulei interfazice și o condensare precoce a filamentelor fine cromatidiene, care vor prezenta toate detaliile vizibile în metafază (fiind monocromatidiene, dacă celula se află în G_1 sau bicromatidiene în G_2).

4.2.1. CROMATINA

Cromatina reprezintă forma interfazică a materialului genetic nuclear. Ea este alcătuită dintr-un ansamblu complex de ADN, proteine și mici cantități de ARN.

La microscopul optic, cromatina se observă ca niște granule mici, fine, slab colorate, printre care se găsesc corpusculi mai condensați și intens colorați numiți *cromocentri ;* ei sînt părți din cromosomi care nu s-au despiralizat în interfază. Cele două forme ale cromatinei, deosebite inițial prin gradul de spiralizare (condensare) și colorare, au fost numite *eucromatină și heterocromatină* (H e i t z, 1928). Studiile ulterioare au precizat și alte diferențe de compoziție și activitate genetică. *Eucromatina* este puțin condensată și colorată, are mult ADN nerepetitiv și hertone, se replică precoce în faza S și este activă genetic. *Heterocromatina* este puternic condensată (formînd cromocentri) și intens colorată ; conține puțin ADN nerepetitiv și hertone, are o cantitate mare de ADN repetitiv, se replică tîrziu în faza S și este puțin activă genetic.

Heterocromatina este de două feluri : constitutivă și facultativă (B r o w n, 1966). Heterocromatina *constitutivă* reprezintă o caracteristică structurală permanentă a tuturor celulelor, în orice perioadă ontogenetică. Cantitatea și localizarea ei variază de la o persoană la alta, fără să modifice fenotipul, deoarece este inactivă genetic. Heterocromatina *facultativă* apare în diferite stadii de dezvoltare, în diferite celule, la sexe diferite. Exemplul cel mai tipic îl constituie cromatina sexuală.

Cromatina sexuală reprezintă un cromocentru cu particularități morfologice bine definite, care permite stabilirea sexului genetic. La femeie, se

prezintă sub forma *cromatinei X* sau corpusculul Barr (corpuscul condensat și intens colorat, de circa un micron, situat cel mai frecvent periferic și lipit de fața internă a membranei nucleare, de formă ovală sau plan convexă). Cromatina X rezultă prin inactivarea unui cromosom X, la femeia XX ; la bărbat, corpusculul Barr lipsește, dar în nucleii interfazici se observă, la microscopul cu fluorescență, *cromatina Y* sau corpusculul F (cromocentru mic, de 0,25 microni, intens fluorescent). El reprezintă heterocromatina din cromosomul Y[1].

Deși heterocromatina este considerată a fi inactivă genetic, ea pare să joace un rol important în organism. Funcțiile sale nu sînt încă bine descifrate dar, rezumînd diferite păreri, vom menționa rolul ei posibil în procesele de reglare genetică și desfășurarea diviziunii celulare (mitoză și meioză) (C o m i n g s, 1977).

4.2.2. CROMOSOMII UMANI

Nucleul în diviziune își pierde aspectul caracteristic interfazei și materialul cromatinian se organizează sub formă de cromosomi. Numărul și morfologia lor sînt elemente *caracteristice* fiecărei specii. La om, în celulele somatice (celule diploide, 2 *n*) sînt 46 de cromosomi (T j i o și L e v a n, 1956) ; în celulele sexuale mature sau gameți (celule haploide, *n*) există numai 23 de cromosomi. După fecundare se reface numărul diploid și se realizează perechi de *cromosomi omologi,* identici ca mărime și formă, dar diferiți ca origine : unul matern, altul patern ; 22 de perechi de omologi sînt identice la cele două sexe și se numesc *autosomi.* A 23-a pereche diferă la bărbați (XY) și la femeie (XX) alcătuind *cromosomii sexuali* sau gonosomii, cu rol în determinismul sexului.

Aspectul cromosomilor poate fi analizat în metafază[2] (fig. 17, *a* și *b* — v. planșa). În acest stadiu cromosomii sînt alcătuiți din două *cromatide,* subunități longitudinale, identice ca mărime și formă (fig. 18, *a* — v. planșa) ; ele sînt unite într-o regiune slab colorată,

[1] Originea și semnificația genetică a cromatinei sexuale vor fi discutate în cap. 5.4.2. b.

[2] Metodele de studiu ale cromosomilor umani au următoarele etape : a) obținerea de celule în diviziune, fie prin analiza directă a țesuturilor care se divid activ (ex. : măduvă osoasă), fie prin culturi celulare (limfocite, țesut conjunctiv, celule amniotice) ; b) blocarea mitozelor în metafază (cu colchicină) ; c) dispersarea cromosomilor (prin hipotonizare), fixarea și colorarea lor ; d) examinarea preparatelor, fotografierea lor, tiparea cromosomilor după anumite criterii, precis codificate.

centromerul (prin care cromosomii se fixează pe filamentele fusului de diviziune) și delimitate la capete, prin *telomere*.

Centromerul împarte cromatidele în două *brațe*, notate convențional cu „p", brațul scurt, și „q", brațul lung. Poziția centromerului poate fi : mediană și atunci cromosomii sînt *metacentrici* (M), submediană la cromosomii *submetacentrici* (SM) și aproape terminală, în cazul cromosomilor *acrocentrici* (A) (fig. 18, *b* — v. planșa).

În lungul cromosomului se observă, în regiunea centromerică, o îngustare numită *constricție primară*. Pe unii cromosomi există și *constricții secundare* ; ele sînt localizate la partea distală a brațului scurt al cromosomilor acrocentrici (și atunci separă de restul cromatidelor, niște segmente numite *sateliți*) sau în porțiunea proximală a brațului lung (mai frecvent la cromosomii 1,9 și 16).

Prin colorații sau tehnici speciale (de denaturare termică sau chimică a ADN și/sau proteinelor din cromosomi) se poate evidenția în lungul cromatidelor o structură *heterogenă*, în benzi (v. fig. 17, *b*), numite în funcție de metoda folosită benzi Q, G, R — sau după localizare — benzi C (centromerice) și T (telomerice). Benzile Q și G au o dispoziție identică ; benzile R sînt inverse („reverse") față de Q și G (fig. 19 — v. planșa). Cromosomul este alcătuit dintr-o serie *continuă* de benzi pozitive (colorate) și negative (necolorate) (v. fig. 18, *a*). Secvența lor este totdeauna aceeași, *specifică*, pentru fiecare cromosom și identică la toți indivizii speciei.

Identificarea cromosomilor umani se face pe baza morfologiei lor, utilizînd criterii precis codificate în conferințe internaționale de standardizare (Denver, 1961 ; Londra, 1963 ; Chicago, 1966 ; Paris, 1971). Pe baza lungimii cromosomului și poziției centromerului, cromosomii *se grupează* în perechi de omologi și apoi se *clasifică* în 7 grupe notate de la A la G (tab. 1) ; se obține astfel un *cariotip* (fig. 20 — v. planșa).

Tabelul 1

Clasificarea în grupe a cromosomilor umani

Lungimea cromosomilor	Poziția centromerului		
	Metacentrici (M)	Submetacentrici (SM)	Acrocentrici (A)
Cromosomi mari	A 1—3	B 4—5	—
Cromosomi mijlocii	E 16	C 6—12,X	D 13—15
Cromosomi mici	F 19—20	E 17—18	G 21—22,Y

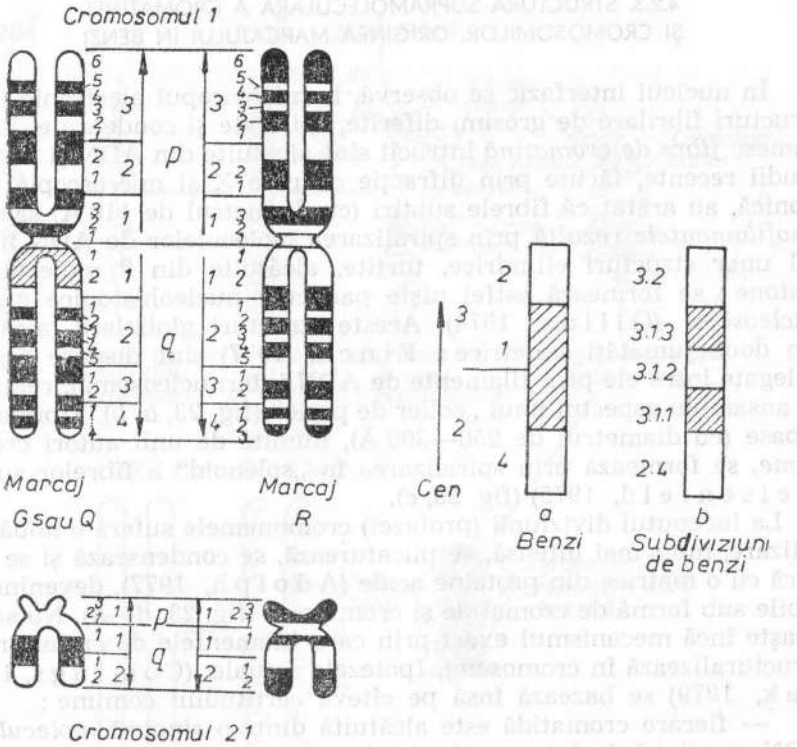


Fig. 22. Sistemul de nomenclatură al regiunilor și benzilor.

Identificarea precisă a cromosomilor în cadrul fiecărei grupe este posibilă numai cu ajutorul marcajului în benzi (v. fig. 17, *b*, fig. 20 și 21 — v. planșa). Un exemplu edificator este prezentat în figura 21, în care se observă că fără marcaj este imposibil de făcut diferențierea între cromosomii D (13—14—15) ; acest lucru devine facil prin tehnicile de marcaj.

A devenit posibilă identificarea precisă a unor părți din cromosomi, benzi sau subdiviziuni de benzi (la cromosomii dintr-o profază tîrzie). În lungul cromatidelor există diferite structuri (telomerul, unele benzi mai mari, centromerul) sau „repere" care împart fiecare braț în *regiuni ;* la rîndul lor, ele vor cuprinde mai multe *benzi* numerotate, ca și regiunile, de la centromer spre telomere (fig. 22).

4.2.3. STRUCTURA SUPRAMOLECULARĂ A CROMATINEI ŞI CROMOSOMILOR. ORIGINEA MARCAJULUI ÎN BENZI

În nucleul interfazic se observă, la microscopul electronic, niște structuri fibrilare de grosimi diferite, spiralate și condensate. Ele se numesc *fibre de cromatină* întrucît sînt alcătuite din ADN și histone. Studii recente, făcute prin difracție cu raze X și microscopie electronică, au arătat că fibrele subțiri (cu diametrul de 110 Å) sau *nucleofilamentele* rezultă prin spiralizarea moleculelor de ADN în jurul unor structuri cilindrice, turtite, alcătuite din 8 molecule de histone ; se formează astfel niște particule nucleohistonice numite *nucleosomi* (O l l i n s, 1974). Aceste structuri globulare (alcătuite din două jumătăți simetrice ; F i n c h, 1977) sînt dispuse regulat și legate între ele prin filamente de ADN internucleosomal, realizînd în ansamblu aspectul unui „colier de perle" (fig. 23, *a, b*). Fibrele mai groase (cu diametrul de 250—300 Å), numite de unii autori *cromoneme,* se formează prin spiralizarea în „solenoid" a fibrelor subțiri (F e l s e n f e l d, 1975) (fig. 23, *c*).

La începutul diviziunii (profazei) cromonemele suferă o nouă spiralizare, mult mai intensă, se plicaturează, se condensează și se acoperă cu o matrice din proteine acide (A d o l p h, 1977), devenind vizibile sub formă de cromatide și cromosomi (fig. 23, *d—h*). Nu se cunoaște încă mecanismul exact prin care filamentele de cromatină se structuralizează în cromosomi. Ipotezele actuale (C o m i n g s, 1978 ; B a k, 1979) se bazează însă pe cîteva certitudini comune :

— fiecare cromatidă este alcătuită dintr-o *singură moleculă* de ADN, continuă (neîntreruptă nici la centromer), fixată la capete (telomere), și eventual în alte puncte, pe membrana nucleară ;

— această moleculă de ADN se condensează puternic (de circa 7 000 ori, prin spiralizare și/sau plicaturare, pentru a realiza, sub formă de cromatide și cromosomi, *împachetarea regulată* a materialului genetic (ADN), ușurînd și *protejînd distribuția* (segregarea) sa prin diviziune, în celulele fiice. La sfîrșitul telofazei, fenomenele sînt *reversibile,* întrucît cromosomii se despiralizează și devin filamente de cromatină ;

— cromatidele au în lungul lor o *structură heterogenă,* sub forma unor *benzi.* Ea este determinată de : tipul și cantitatea de ADN[1], interacțiunea ADN cu proteinele cromosomice, gradul de con-

[1] Benzile G pozitive (sau R negative) sînt alcătuite din heterocromatină intercalară (ADN moderat repetitiv, bogat în A-T) ; benzile C conțin heterocromatină centromerică (ADN înalt repetitiv, de tipul ADN satelit) ; benzile G negative (R pozitive) sînt formate din eucromatină (ADN nerepetitiv, bogat în G-C).

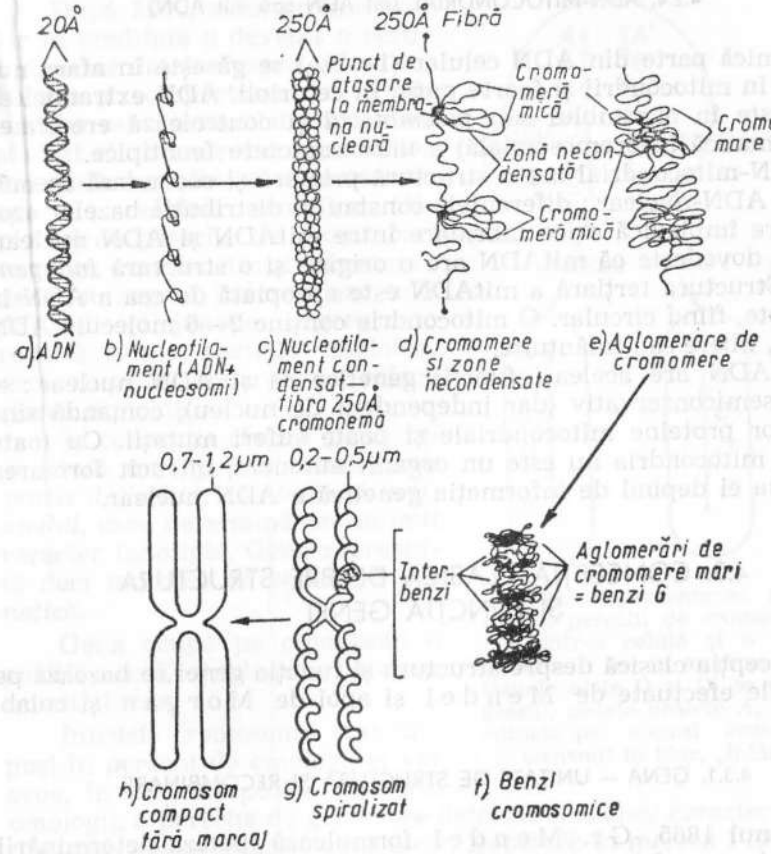


Fig. 23. Modul de formare a filamentelor de cromatină și cromosomilor (după C o m i n g s, 1977).

densare. Distribuția benzilor este precisă, neîntîmplătoare, *specifică fiecărui cromosom și identică la toți indivizii speciei ;* numărul benzilor vizibile pe cromosomi (într-un set haploid) depinde de gradul său de contractare : circa 2 000 în profaza precoce, 1 250 în profaza tîrzie și 350 în metafază (B a h r, 1977 ; Y u n i s, 1977).

4.2.4. ADN-MITOCONDRIAL (mt ADN sau mit ADN)

O mică parte din ADN celular (1—2%) se găsește în afara nucleului, în mitocondrii și foarte puțin în centrioli. ADN extranuclear alcătuiește în ansamblul său *plasmotipul* și controlează ereditatea citoplasmatică (necromosomială) a unor caractere fenotipice.

ADN-mitocondrial are o structură primară și secundară asemănătoare ADN-nuclear ; diferențele constau în distribuția bazelor azotate, care împiedică orice hibridare între mitADN și ADN nuclear. Aceasta dovedește că mitADN are o origine și o structură *independentă*. Structura terțiară a mitADN este apropiată de cea a ADN la procariote, fiind circular. O mitocondrie conține 2—6 molecule ADN identice, libere sau înlănțuite.

mitADN are aceleași funcții genetice ca și ADN nuclear : se replică semiconservativ (dar independent de nucleu), comandă sinteza unor proteine mitocondriale și poate suferi mutații. Cu toate acestea, mitocondria nu este un organit autonom, întrucît formarea și funcția ei depind de informația genetică a ADN nuclear.

4.3. CONCEPȚIA CLASICĂ DESPRE STRUCTURA ȘI FUNCȚIA GENEI

Concepția clasică despre structura și funcția genei se bazează pe cercetările efectuate de M e n d e l și apoi de M o r g a n și colab.

4.3.1. GENA – UNITATE DE STRUCTURĂ ȘI RECOMBINARE

În anul 1865, G r. M e n d e l formulează ipoteza determinării caracterelor morfologice și funcționale ale organismului de către niște structuri, ipotetice, numite *factori ereditari* — perechi în celulele somatice, unici în celulele sexuale. Aceste structuri comandă realizarea unor caractere distincte și se moștenesc mai mult sau mai puțin independent unele de altele.

Următorul pas în descifrarea structurii materialului genetic a fost făcut de către S u t t o n (1903) care pe baza cunoștințelor acumulate despre cromosomi, mitoză și meioză, afirmă că factorii ereditari sau *genele* (după denumirea dată de J o h a n n s e n, 1909) sînt *părți din cromosomi*, structuri concrete bine individualizate, care își păstrează individualitatea lor în tot cursul diviziunii. Se naște astfel *teoria cromosomică a eredității*, care va fi amplu și strălucit dezvoltată de T. H. M o r g a n și echipa sa „de aur" (1910—1925).

După 1900, rolul cromosomilor în ereditate a devenit o certitudine iar datele despre structura, funcția și comportarea lor în diviziune s-au acumulat rapid. S-a stabilit că : numărul cromosomilor în celulă este fix și caracteristic speciei ; celulele somatice (diploide) au perechi de cromosomi omologi, care în cursul gametogenezei se separă independent unii de alții (disjuncție, segregare) ; rezultă celule sexuale haploide, care, după fecundare, vor reface starea diploidă.

În concepția clasică *gena reprezintă un segment cromosomic precis delimitat, continuu și indivizibil*, care determină un anumit caracter fenotipic. Gena reprezintă deci *unitatea de structură genetică*.

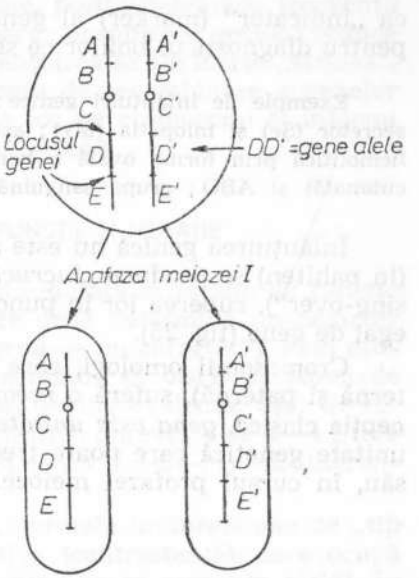


Fig. 24. Reprezentarea schematică a unei perechi de cromosomi omologi într-o celulă și a disjuncției (separării) lor în anafaza meiozei I. Genele alele D și D' se separă (segregă), genele nealele A, B, C, D, E (situate pe același cromosom) se transmit în bloc, „înlănțuite".

Gena ocupă pe cromosom o poziție fixă, totdeauna aceeași numită *locus*.

Întrucît cromosomii sînt dispuși în perechi de omologi, ei vor avea, în aceleași poziții (sau loci omologi), o pereche de gene care determină același caracter fenotipic (fig. 24) ; ele se numesc gene *alele*. Deoarece în meioza I cromosomii omologi se separă, segregă, este firesc ca și genele alele să urmeze aceeași dinamică.

Cromosomul este alcătuit din mai multe gene diferite (nealele) care vor fi dispuse *linear* în cromosom, una după alta sau în monom. Aceste gene formează „un grup" care se transmite, de la o celulă la alta, în bloc, odată cu cromosomul respectiv (fig. 24). Ele se comportă „ca inelele unui lanț" și fenomenul se numește sugestiv *„înlănțuire genică"* (în engl. „linkage"). Folosind acești termeni, putem defini cromosomul ca un *grup de înlănțuire* sau de linkage.

Stabilirea unor relații (grupe) de înlănțuire între două gene (și deci două caractere) este foarte importantă în genetica medicală, în special dacă una din gene este responsabilă de o boală genetică și cealaltă determină un caracter normal comun ; acesta ar putea servi

ca „indicator" (marker) al genei anormale și este deosebit de util pentru diagnosticul bolilor ce se manifestă mai tîrziu în viață.

Exemple de înlănțuiri genice : grupul sanguin Lutheran (Lu), statusul secretor (Se) și miopatia (My) ; asocierea dintre Rh și elipsocitoză (anemie hemolitică prin forma ovală a hematiilor) ; xeroderma pigmentosum (boală cutanată) și ABO ; grupa sanguină Duffy și cataracta congenitală.

Înlănțuirea genică nu este absolută, deoarece în meioza primară (în pahiten) se produce *„încrucișarea"* cromosomilor omologi („crossing-over"), ruperea lor în punctele de contact (chiasme) și schimbul egal de gene (fig. 25).

Cromosomii omologi, care inițial erau diferiți ca origine (maternă și paternă), suferă o *recombinare* a genelor parentale. În concepția clasică, *gena este unitatea de recombinare*, deci cea mai mică unitate genetică care poate trece de pe un cromosom, pe omologul său, în cursul profazei meiozei primare. Cu cît două gene situate

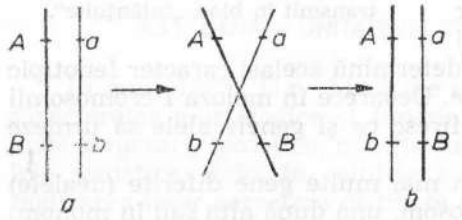


Fig. 25. Încrucișarea cromosomilor în meioză :

a — genele AB se găsesc pe același cromosom în poziția Cis (de „cuplare") ; *b* — după încrucișare se produce recombinarea genelor AB care se vor găsi pe cromosomi diferiți, în poziția Trans (de „repulsie").

Fig. 26. Harta genică a cromosomului X la om (după Race și Sanger, 1975). Poziția genelor este stabilită în raport cu doi markeri, grupa Xg și grupul de gene pentru vederea colorată (deutan, protan), G6PD și hemofilie. Semicercurile arată poziția locilor (cartă-linie continuă, probabilă-linie întreruptă).

pe același cromosom sînt mai depărtate, posibilitatea sau frecvența de separare și recombinare este mai mare ; apropierea genelor reduce mult această posibilitate și face ca înlănțuirea să fie foarte „strînsă". Prin studii familiale, calculînd frecvența de recombinare a genelor la descendenți, se poate stabili poziția lor pe cromosomi și întocmi veritabile *hărți cromosomice* (fig. 26) (v. § 4.6.).

4.3.2. GENA – UNITATE DE FUNCȚIE ȘI MUTAȚIE

Încă de la început, gena a fost considerată *o unitate de funcție genetică*, deoarece s-a afirmat că orice genă determină un caracter fenotipic, calitativ sau cantitativ („o genă — un caracter"). Prin mutație, expresia fenotipică a genei se schimbă și, oricît ar părea de paradoxal la prima vedere, existența ei devine evidentă, ușor de reperat. De aceea, numele genei se dă printr-o abreviere de 2—4 litere din cuvîntul care caracterizează efectul ei. Ex. Lu-Se-My = Lutheran-Secretor-Myotonie.

Mutația transformă gena inițială, normală (naturală sau de „tip sălbatic") într-o formă nouă alternativă (contrastantă), care ocupă același locus influențînd același caracter ; ea se numește *alelă*[1]. În concepția clasică gena este considerată *unitate de mutație*.

O genă poate suferi și alte mutații diferite, realizînd mai mult de două forme alternative pentru un locus ; în acest caz se vorbește de *alele multiple* iar fenomenul se numește *polialelie*. Un exemplu clasic îl reprezintă seria de alele A_1, A_2, B și O pentru gena care determină grupul sanguin ABO.

Relația „o genă — un caracter" este însă ceva mai complexă întrucît în unele cazuri o genă poate determina mai multe caractere — *pleiotropie* — (polifenie) sau un caracter poate fi produs prin acțiunea cumulativă a mai multor gene — *poligenie* (v. § 6.5.4.).

Expresia fenotipică a unei gene poate depinde de : interacțiunile dintre genele alele, influența altor gene nealele sau acțiunea mediului.

Interacțiunile alelice. Genele alele pot fi identice sau diferite. Un individ care posedă alele diferite, situate în loci omologi, este numit *heterozigot* (ex : A/a) ; în cazul în care genele alele sînt identice el este *homozigot* (ex : A/A sau a/a).

[1] Genele alele pot fi notate cu „A" (gena normală) și „a" (pentru alela mutantă) sau cu A + și respectiv A ; genotipul lor va fi scris A/a sau mai simplu Aa. Dacă două gene A și B sînt înlănțuite, se poate indica și poziția lor : AB/ab în configurația Cis și Ab/aB pentru configurația Trans (v. fig. 25).

În stare heterozigotă (A/a), manifestarea genelor alele depinde de relațiile „de forță" care se stabilesc între ele. Uneori se manifestă fenotipic numai una din gene și atunci gena și caracterul corespunzător (A) sînt dominante. Gena care rămîne fără efect aparent (a) se numește *recesivă*[1]; ea se manifestă numai în stare homozigotă (a/a). Alteori, în stare heterozigotă, se exprimă fenotipic, în mod egal, ambele gene alele; în această situație genele sînt *codominante*.

Exemplu: între alelele A_1, A_2, B și O ale locusului grupului sanguin ABO se stabilesc următoarele relații de dominanță — recesivitate: genele A și B sînt dominante față de gena O; de aceea genotipurile A/O și B/O vor corespunde grupelor A și respectiv B; pentru grupa O va exista genotipul o/o. Genele A și B sînt codominante între ele, căci în genotipul A/B ele se manifestă concomitent producînd fenotipul (grupa) AB.

Este important de precizat că noțiunile de dominanță și recesivitate sînt valabile în special pentru fenotip; ele nu sînt proprietăți ale genelor, ci rezultatul acțiunii lor, supus influenței altor gene din fenotip, interacțiunii nealelice sau factorilor de mediu.

Interacțiuni nealelice. Mai multe gene nealele pot acționa împreună pentru a produce un fenotip; rezultatul final depinde deseori numai de una din gene. Fenomenul acesta, în care o genă interferează expresia altor gene nealele, se numește *epistazie.*

Exemplu: statusul secretor este definit prin capacitatea unor indivizi („secretori") de a avea antigenele ABO în secreții (salivă, lacrimi etc.). El este determinat de o genă numită „secretor" (Se), care controlează capacitatea de a produce forma hidrosolubilă a acestor antigene. Dacă gena secretor este în stare recesivă (se/se), atunci nu se secretă aceste antigene („nesecretori"), chiar dacă există genele ABO. De aceea se spune că gena Se este epistatică față de genele ABO.

Un alt caz de interacțiune nealelică îl reprezintă situațiile în care un fenotip este rezultatul acțiunii mai multor *gene complementare.* Astfel, enzimele complexe de tipul LDH sînt combinații de mai multe polipeptide, fiecare determinat de o genă distinctă.

Influența mediului. Interacțiunea complexă dintre genele alele sau/și nealele poate fi influențată și de factorii de mediu. Din acest motiv există mai multe „grade de dominanță" (R i e g e r, 1977):

[1] Nomenclatura genelor dominante se face prin majuscule (ex.: A) sau printr-o abreviere ce începe cu majuscule (ex.: *Se* pentru gena secretor); genele recesive sînt scrise cu litere mici (ex.: *a* sau *se*).

— *dominanță completă,* în care forma heterozigotă (A/a) este identică cu forma homozigotă (A/A);

— *semidominanță* (dominanță incompletă sau parțială): fenotipul heterozigotului (A/a) este *intermediar* între cel al homozigoților A/A și a/a;

— *dominanță condiționată* (dominanță neregulată): caracterele și alelele respective prezintă manifestări variabile în stare heterozigotă; în anumite condiții genetice (sub influența altor gene) sau de mediu, ele se manifestă, sînt dominante iar în alte condiții sînt nemanifeste sau recesive;

— *codominanță* (v. pag. 52).

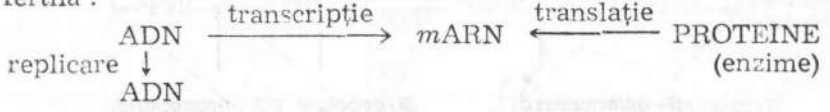
De asemenea, în funcție de interacțiunile complexe dintre ereditate și mediu, o pereche de gene alele pot să nu se manifeste întotdeauna fenotipic *(penetranță incompletă)* sau pot avea o manifestare variabilă, în grade diferite *(expresivitate).* Ambele fenomene vor fi discutate în § 6.5.

4.4. CONCEPȚIA ACTUALĂ DESPRE STRUCTURA ȘI FUNCȚIA GENEI

Concepția actuală despre structura și funcția genei se bazează pe trei mari descoperiri urmate, ca o reacție în lanț, de alte noutăți remarcabile în descifrarea substratului molecular al genei.

Primul „pas" decisiv a fost făcut de A v e r y și colab. care, în 1941, au stabilit experimental rolul genetic al ADN. Trei ani mai tîrziu, B e a d l e și T a t u m au reușit al doilea „pas", transformînd relația clasică „o genă — un caracter", într-o nouă ecuație, mult mai precisă și mai subtilă: „o genă — o proteină (enzimă)".

În anul 1953, W a t s o n și C r i c k descriu modelul structurii ADN, care se dovedește ulterior perfect valabil și conform cu proprietățile și funcțiile genetice ale ADN. Cu aceste descoperiri începe era *biologiei moleculare,* care va fi dominată de „o dogmă" utilă și fertilă:



Gena devine astfel un *segment polinucleotidic al moleculei de ADN,* care deține codificat un *mesaj* pentru un anumit produs specific. Inițial prin „produs specific" se înțelegea de regulă o proteină (enzimă). Ulterior noțiunea s-a nuanțat prin formularea: „o genă — un polipeptid" și apoi a căpătat un conținut mai larg, întrucît unele

gene pot codifica diferite tipuri de ARN (*r*ARN și *t*ARN) ; în sfîrșit unele din gene au rol de reglare, determinînd sinteza unor represori, care controlează funcția genelor structurale ce codifică proteine.

4.4.1. CONCEPȚIA ACTUALĂ DESPRE STRUCTURA GENEI

a) **Gena — un segment de ADN.** Concepția actuală despre structura genei cuprinde multe din postulatele concepției clasice ; ea le explică la nivel molecular, le nuanțează și le completează.

În mod firesc, gena ca segment de ADN va fi „o parte" din cromosom, unitate „citologică" alcătuită dintr-o *singură moleculă de ADN*. Logic este să acceptăm și în continuare că genele sînt dispuse *linear* în cromosom, întrucît, ca segmente de ADN precis delimitate, ele vor fi așezate una după alta.

Fenomenul de *înlănțuire genică* postulat de genetica clasică rămîne perfect valabil și devine mult mai explicit, gîndindu-ne că un cromosom este alcătuit dintr-o singură moleculă de ADN. Încrucișarea cromosomilor omologi (crossing-over) din profaza meiozei primare a fost demonstrată molecular. Recent s-a descoperit că această „recombinare" se poate produce și în mitoză, prin schimburi egale între cromatidele surori („sister chromatid exchange" sau SCE).

Numeroase cercetări au dovedit că genele ce codifică enzimele implicate în același lanț metabolic sînt *grupate* împreună într-o unitate ce va fi transcrisă în bloc, numită *operon*. El este delimitat la capete de secvențe nucleotidice denumite promotor (p) și respectiv terminator (t) (fig. 27) ; ele nu sînt însă simple „borne" de marcaj ale începutului și sfîrșitului operonului, ci au și un rol genetic important în transcripție (v. cap. 5). Între segmentele ce corespund unei singure gene de structură există secvențe de ADN repetitiv, care joacă rolul unor veritabile „semne de punctuație".

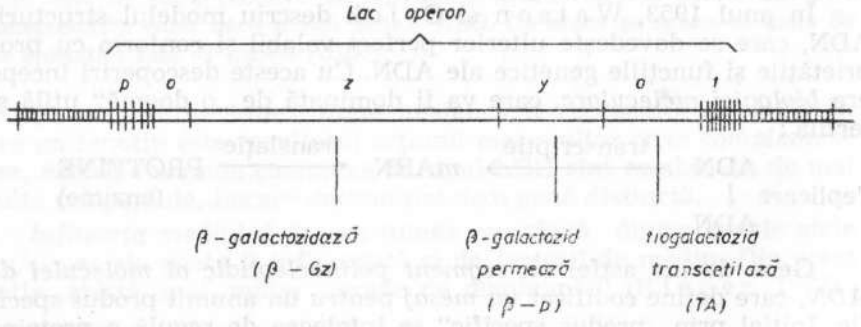


Fig. 27. LAC — operonul lactozei :
p — promotor ; *o* — gena operatoare (genă de reglare) ; *z*, *y* și *a* — gene structurale care comandă sinteza de enzime ; t — terminator (după R e z n i c o f f, 1972).

În contextul noțiunilor prezentate mai sus, pare logic să acceptăm fără rezerve că genele au o poziție fixă, stabilă, în ADN cromosomic. În realitate, cel puțin la procariote, unele plante și la *Drosophila*, există gene care își schimbă poziția în genom, se pot detașa și migra în altă parte a cromosomului sau în alți cromosomi ; ele sînt numite *transposomi* (H e d g e s și J a c o v, 1974). Rolul lor nu este încă precis cunoscut, dar este foarte posibil ca transposomii să fi jucat un rol important în speciație.

b) **Structura discontinuă a genei.** În concepția clasică, genele erau considerate ca structuri continue și indivizibile. Primele cunoștințe despre natura moleculară a genei, obținute la procariote, confirmau datele clasice. Ulterior, studiile efectuate pe genomul eucariotelor superioare au arătat că el este foarte diferit de cel al bacteriilor, fiind mai complex și avînd o structură *discontinuă*, „în mozaic". Spre deosebire de genele unei bacterii a căror secvență este integral tradusă în proteine, majoritatea genelor eucariotelor sînt fragmentate, avînd segmente ce se exprimă și codifică părți din proteină, numite *exoni*, separate de zone „necodificante", fără semnificație, sau *introni* (G i l b e r t, 1978 ; T o n e g a w a, 1978) (fig. 28). Deci, la eucariote numai o parte din genă (exonii) se exprimă ; intronii ar avea rolul de a controla (regla) buna funcționare a exonilor (S l o m i n s k i, 1979) sau în speciație (T o n e g a w a și G i l b e r t, 1979).

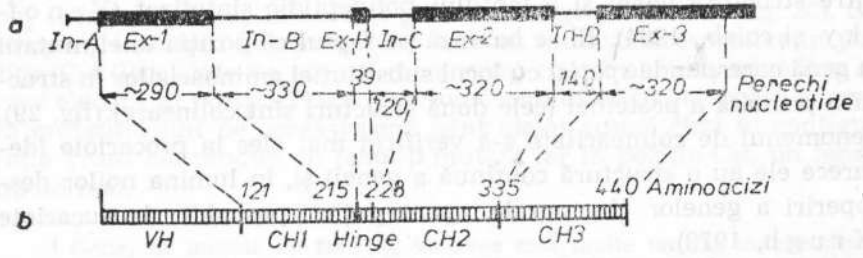


Fig. 28. Structura genei pentru porțiunea constantă a catenei grele a imunoglobulinelor de șoarece :
In=intron ; *Ex*=exon ; *VH*=regiune variabilă, CH_1 — Hinge ; CH_2—CH_3 — regiuni ce alcătuiesc porțiunea constantă (după Ș a k a n o și al. 1979).

a) *Gena controlează secvența aminoacizilor în proteină.*

În concepția actuală despre funcția genei, relația „o genă — un caracter" devine „o genă — o proteină (enzimă"). Genele funcționează și se exprimă fenotipic determinînd sinteza unor proteine. Acestea reprezintă *produsul primar* al genei, care stă la baza caracterului fenotipic.

Studiindu-se proteinele complexe (ex. hemoglobina), alcătuite din mai multe lanțuri polipeptidice, s-a constatat că fiecare polipeptid este determinat de o genă distinctă. Deci, relația „o genă — o proteină" se nuanțează și mai mult, devenind „o genă — un polipeptid". Pentru a denumi segmentele de material genetic, care funcționează unitar și determină un polipeptid, B e n z e r (1957) a folosit termenul de *cistroni*. Noțiunile de genă și cistroni sînt însă considerate astăzi ca echivalente și definite ca *unități de funcție genetică*, care conțin informația necesară sintezei unui polipeptid.

Numeroase observații și experimentări au stabilit că *genele controlează așezarea (secvența) aminoacizilor în proteină* și că mutația unei gene determină modificarea unui aminoacid în proteină.

De exemplu, printr-o mutație ce afectează gena care comandă sinteza catenei beta a hemoglobinei A_1, se produce o hemoglobină anormală (Hb.S), în care acidul glutamic din poziția 6 a catenei beta este înlocuit cu valina (v. fig. 34). Se cunosc și alte modificări ale secvenței aminoacizilor din proteine, determinate de mutații genetice (v. § 7.2.1. a) ; ele demonstrează convingător că genele controlează dispoziția aminoacizilor în polipeptide.

Această concluzie este susținută și de fenomenul de *colinearitate* între structura genei și a lanțului polipeptidic sintetizat (Y a n o f s k y și colab., 1964). El se bazează pe faptul că poziția unei mutații în genă corespunde *spațial* cu locul substituției aminoacizilor în structura primară a proteinei (cele două structuri sînt colineare) (fig. 29). Fenomenul de colinearitate s-a verificat mai ales la procariote (deoarece ele au o structură continuă a genei) și, în lumina noilor descoperiri a genelor în mozaic, pare puțin probabil la eucariote (K r u g h, 1979).

Studiile la nivel molecular ale relației dintre genă și proteină au modificat concepția clasică care afirma că gena este unitate de mutație. Numeroase fapte au demonstrat că o genă poate suferi mu-

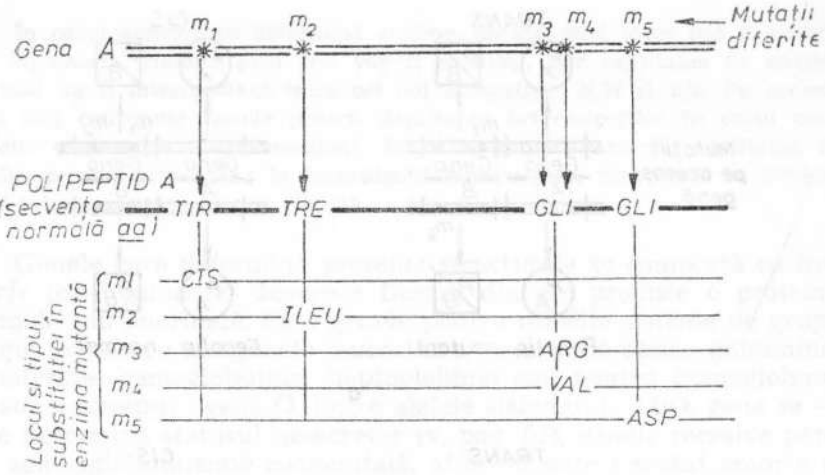


Fig. 29. Colinearitatea genă-proteină (schemă după M o u n o l o u, 1976).

tații diferite[1] formînd mai multe „mutante", care diferă prin locul („situs") și nucleotidul modificat (v. fig. 29). Ele vor fi *alele*, deoarece influențează același caracter fenotipic sau mai exact același produs primar al genei. În felul acesta fenomenul de polialelie devine mult mai frecvent decît se credea anterior, explicînd marea diversitate de manifestare a unor caractere normale sau anormale.

Din datele prezentate mai sus, rezultă că *existența unei gene se traduce printr-un „produs primar"*, un anumit polipeptid, care se modifică în cazul unei mutații. Atunci cînd nu se pot obține date despre produsul primar normal sau modificat, pentru definirea și delimitarea genei se folosește testul Cis-Trans (sau testul de complementație). Acest test ne permite să stabilim dacă două mutații genice (m_1 și m_2) se produc în aceeași genă sau în gene diferite (fig. 30). Se compară fenotipul heterozigoților care au mutațiile respective în poziția Cis (localizate pe același cromosom) cu cel al heterozigoților la care ele sînt în poziția Trans (pe cromosomi diferiți) ; se poate afirma că mutațiile sînt pe aceeași genă (sînt alele) atunci cînd în configurația Trans ele produc un fenotip mutant iar în poziția Cis, un fenotip normal.

[1] Gena, ca unitate de funcție, va avea mai multe unități independente de mutație sau *mutoni* (de mărimea unui nucleotid) care în procesul de recombinare genică pot trece de pe un cromosom pe altul. Cea mai mică unitate a genei ce poate fi separată prin recombinare genică (crossing-over) se numește *recon*.

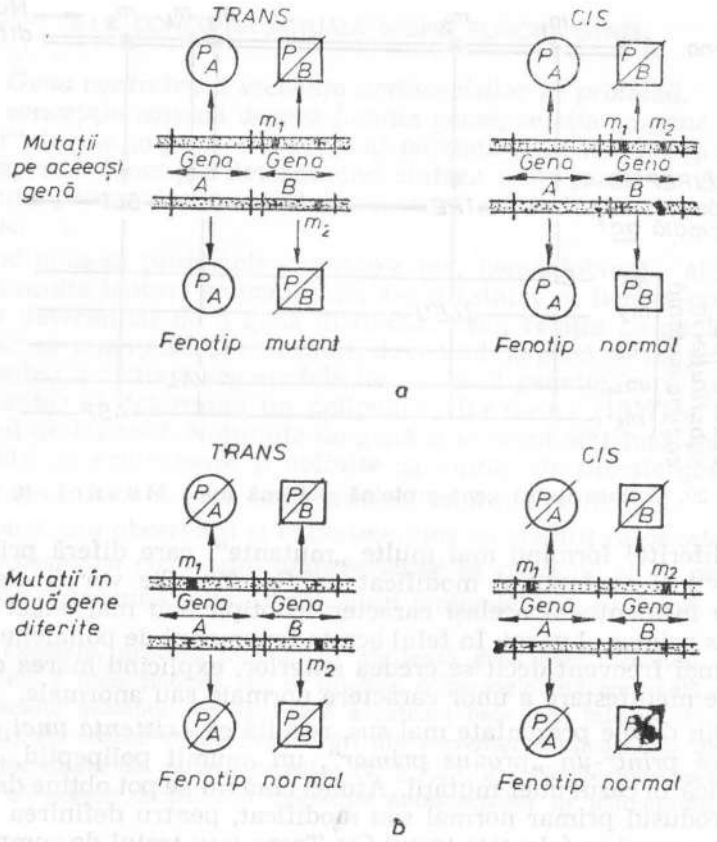


Fig. 30. Principiul Testului Cis-Trans (schemă prelucrată după R i e g e r și al. 1977, M o u n o l o u, 1976).

b) **Interacțiunile genei.** În capitolul anterior am arătat că *expresia genei* este modificată de interacțiunile ei cu gena alelă, cu alte gene nealele sau cu factorii de mediu. La nivel molecular aceste interacțiuni devin și mai evidente.

Interacțiunile alelice depind de cantitatea și calitatea polipeptidului sintetizat. Din acest punct de vedere se pot distinge trei tipuri de alele : *amorfe* — gene inactive care (cel puțin aparent) nu au nici un produs : *hipomorfe* — gene cu relativ puțin produs ; *isomorfe* — (co-dominante) — alele care produc cantități egale de polipeptide.

În cazul genelor ce determină *enzime*, alelele unui locus pot fi amorfe sau hipomorfe. Heterozigoții N/a vor fi sănătoși, dar cantitatea de enzimă produsă va fi intermediară între cei doi homozigoți N/N și a/a. Pe această bază sînt concepute *testele pentru depistarea heterozigoților* în cazul unor deficite enzimatice. La homozigoți, în cazul genelor amorfe, cantitatea de produs primar este nulă ; la homozigoții pentru gene hipomorfe se evidențiază totuși cantități mici de enzimă.

Genele care determină *proteine structurale* se comportă ca *isomorfe* (co-dominante) deoarece fiecare din ele produce o proteină normală sau anormală. Ex. : genele pentru diferite sisteme de grupe sanguine, pentru antigenele leucocitare, proteinele serice (albumine, transferine, gamaglobuline, haptoglobine) sau pentru hemoglobine. Există și excepții : gena O dintre alelele sistemului ABO, gena *se* — care determină statusul nesecretor (v. pag. 52), genele recesive pentru agamaglobulinemie congenitală, afibrinogenie ș.a. sînt amorfe și nu determină sinteza unui produs detectabil (L e v i t a n și M o n t a g u, 1971).

Întrucît majoritatea genelor alele produse prin mutații sînt hipomorfe sau isomorfe, *noțiunile de dominanță și recesivitate își pierd sensul la nivel molecular ; ele sînt valabile cînd ne referim la fenotip, la caracter și nu la acțiunea genei.*

Interacțiunile nealelice (v. § 4.4.2) pot fi demonstrate mai convingător la nivel molecular, prin acțiunea coordonantă a genelor ce intervin în producerea unui compus final. Un frumos exemplu de *epistazie* îl reprezintă formarea antigenelor sistemului de grup sanguin ABO. Ele sînt macromolecule prezente sub forma alcool-solubilă (de glicolipide) pe suprafața globulelor roșii, la toate persoanele și sub formă hidrosolubilă (de glicoproteine) în secreții, dar numai la persoanele secretoare (caracter dominant). Formarea antigenelor ABO pe suprafața hematiilor se explică prin intervenția succesivă a unor gene dominante H și A, B asupra unui precursor (fig. 31, *a*) (gena O este amorfă și nu modifică substanța H). Pentru ca aceste antigene să se producă în forma solubilă și să fie eliminate în secreții, alături de gena H trebuie să acționeze în *celulele secretoare* și gena dominantă Se (Se/Se sau Se/se) (fig. 31, *b*). La nesecretori, gena secretor este în stare recesivă homozigotă (se/se) și din această cauză precursorul nu se poate transforma în substanța H. S-a înregistrat și situația foarte rară de homozigoți pentru gena h (h/h) în care precursorul nu este modificat, deși există genele A sau B și Se. Se obține un fenotip asemănător lui O, dar fără substanță H, numit fenotipul Bombay (fig. 31, *b*).

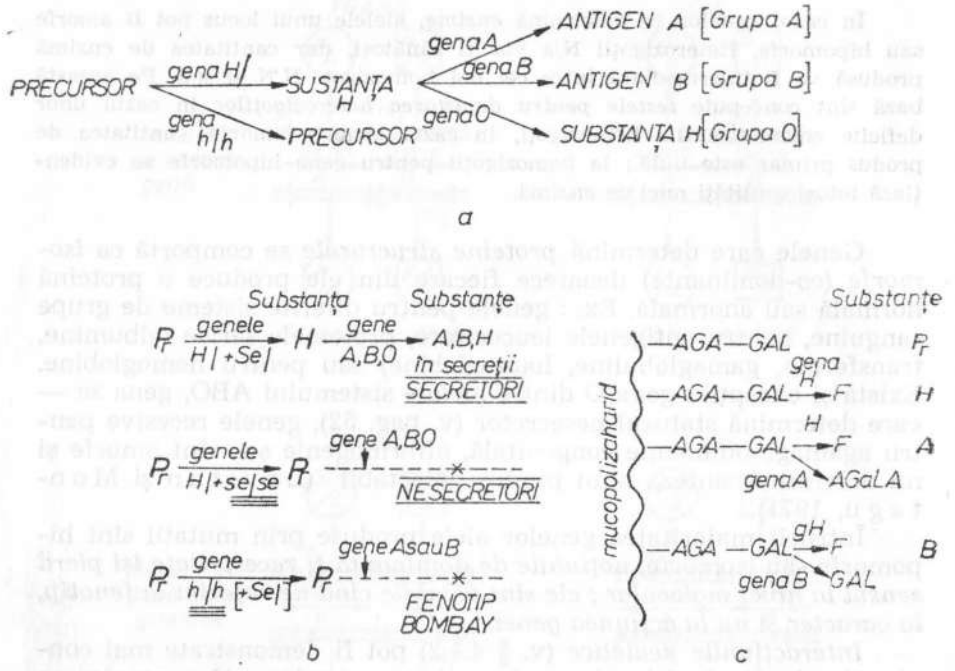


Fig. 31. Interacțiunile dintre genele sistemului ABO :

a — schema interacțiunilor ; *b* — statusul secretor ; *c* — schema structurii moleculare a antigenelor de grup sanguin (AGA=acetilglucozamină ; GAL=galactoză ; F=fucoză ; AGalA=acetilgalactozamină).

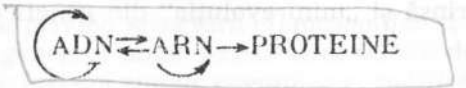
4.4.3. DOGMA CENTRALĂ ȘI NOILE DESCOPERIRI DIN GENETICA MOLECULARĂ

În anul 1957 Fr. Crick formula ipoteza expresiei informației genetice printr-o secvență cu un singur sens : ADN → *mARN* → proteină, care în scurt timp devine *dogma centrală* a biologiei contemporane. Relația nu putea însă explica cîteva situații paradoxale și mai ales includerea virusurilor cancerigene ce conțin ARN, în genomul (ADN) celulelor gazdă care devin apoi maligne.

H. M. Temin, a presupus (1964) că transcripția se poate face și în sens invers de la ARN la ADN. Puțin mai tîrziu (1970), Temin și Baltimore au anunțat „răsturnarea" dogmei centrale descoperind o enzimă, transcriptaza inversă (ADN polimeraza ARN dependentă), care permite transcrierea informației genetice din ARN într-o

moleculă complementară de ADN (cADN). Această descoperire de mare importanță[1] (Premiul Nobel, 1975) nu contrazice de fapt dogma ci-i dă o *interpretare nouă, o completează.* De fapt, însăși Fr. Crick (1968) sugera că materialul genetic primar este ARN, iar recent (Reanney, 1979) se consideră că, din punct de vedere evolutiv, cea mai exactă reprezentare a dogmei este ARN ↗ ADN / ↘ Proteine.

Deci, la început a apărut un ARN, capabil de autoreplicare, care servea drept matriță pentru sinteza de proteine ; apoi printr-o hibridare între două molecule de ARN complementare s-ar fi produs o formă superioară de material genetic, ADN, care păstrează ca o etapă intermediară în expresia informației ereditare transcrierea ADN→ARN. Nu este exclus ca „cea mai corectă formulă" a dogmei centrale să fie :



în care săgețile curbe exprimă capacitatea de autoreplicare.

Datele recente despre structura discontinuă, „în mozaic" a genelor au adus în discuție și relația „o genă — o proteină (polipeptid)" întrucît, după Tonegawa și Gilbert (1978), este posibilă relația *„o genă — mai multe proteine"*. În cazul genelor „în mozaic" alcătuite din exoni și introni, într-un prim timp al transcripției s-ar forma un pre-*m*ARN (unii vorbesc de ARN heterogen sau Hn-ARN) din care, întocmai ca la montajul unui film, prin tăiere și lipire, se elimină intronii și, cu ansamblul exonilor, se formează un ARN mesager continuu (acest fenomen este numit „splicing" — în l. engleză, „épissure" în l. franceză, termeni care se traduc în l. română prin „matisare") (v. fig. 28).

În concepția nouă se presupune că în momentul formării *m*ARN din pre-*m*ARN, numai unii exoni ai genei în mozaic sînt legați împreună și alcătuiesc mesajul pentru o proteină ; în alte condiții exonii unei aceleiași gene sînt asamblați în alt mod, alcătuind un mesaj diferit. Deci, *genele în mozaic ar putea fi gene „cu alegere multiplă"*, care determină sinteza mai multor proteine. Acest mecanism ar putea fi valabil pentru sinteza imunoglobulinelor, explicînd marea diversitate a anticorpilor sau ar fi utilizat în diferențierea celulară din timpul dezvoltării embrionare (Tonegawa, 1979).

Ideea „o genă" — mai multe proteine" pare a fi susținută de observațiile efectuate la virusul ∅X 174 la care o mutație determină modificarea

[1] Explică mecanismul de acțiune al virusurilor ARN oncogene și permite „sinteza" unor gene, plecînd de la *m*ARN.

a două proteine diferite. În acest caz ar putea exista doar aparent o singură genă, în realitate ar fi o suprapunere limitată a două gene (o genă mai mică ar fi inclusă într-o genă mai mare). Un alt exemplu este dat de hormonii hipofizei. Celulele hipofizare sintetizează o moleculă numită „very big ACTH" codificată de o singură genă ; dar această moleculă va suferi, după siteza ei, mai multe fragmentări, prin care se formează mai mulți hormoni : ACTH, LHP, beta-MSH, alfa-MSH și encefalina (R. Schwyzen, 1977).

Mulți alți cercetători în frunte cu Fr. Crick consideră că este prea devreme pentru a generaliza relația „o genă — mai multe proteine", că genele cu alegere multiplă sînt cazuri rare la eucariote. Evoluția le-ar fi specializat sau chiar eliminat. Pentru moment este însă dificil a spune cine are dreptate ; oricum bătălia în jurul unor dogme este aprinsă și „minirevoluția" din genetica moleculară continuă.

4.5. SINTEZA GENELOR

Descifrînd enigmele structurii genelor, savanții au început să se preocupe de izolarea și sinteza lor. Această tentativă ambițioasă și plină de îndrăzneală este justificată de necesitatea cunoașterii aprofundate a funcției intime a genelor și de speranța „fabricării" unor gene artificiale, care să permită „corecția" unor mutații genice la om. În urmă cu 12 ani erau puțini cei care credeau în reușita acestui proiect și nimeni nu bănuia „explozia" actuală a ingineriei genetice și consecințele cu adevărat extraordinare pe care le va avea.

Primii pași au fost făcuți de Beckwith și Shapiro, care în 1969 au izolat și fotografiat operonul lactozei (ciudată întîmplare : descoperirea lor coincide cu... primii pași ai omului pe lună !). Un an mai tîrziu G. Khorana reușește sinteza artificială a primelor gene de procariote „lipind" într-o ordine corectă nucleotidele ce le compun. Cu aceeași tehnică se sintetizează (1977) gena ce codifică somatostatinul, un hormon neurohipofizar. După descoperirea transcriptazei inverse se reușește sinteza altor gene de mamifere (pentru hemoglobină, ovalbumină, insulină etc.) plecînd de la *m*ARN extras din celule specializate ; astfel cu *m*ARN extras din globulul roșu și transcriptază inversă s-a sintetizat o catenă complementară de ADN, din care, în prezența unei polimeraze s-a obținut gena pentru hemoglobină 1972).

Dar genele obținute nu erau active, pentru că nu aveau un sistem propriu de replicare și nici „semnalele" necesare declanșării transcripției și apoi a sintezei proteinelor pe care le codifică. Acest handicap a fost depășit introducînd[1] genele artificiale în plasmidele unor bacterii *(E. coli, B. subtilis)* sau virusuri (bacteriofagi, SV_{40}). Biruind dificultățile inserției „în fază" (astfel încît „legătura" genei să înceapă cu primul nucleotid al primului codon), în apropierea „semnalelor" ce inițiază transcripția, specialiștii au reușit „să pună la lucru" bacteriile ce conțineau aceste gene fabricate în laborator și să obțină produșii lor prețioși : somatostatin, insulină umană, interferon, ovalbumina ș.a.

Realizările „ingineriei genetice" au un interes teoretic și practic considerabil (v. cap. 10).

4.6. HARTA GENICĂ A CROMOSOMILOR UMANI

Datele actuale privind structura cromosomilor și genelor permit să afirmăm că în genomul uman există circa 50 000 de gene structurale care se găsesc într-un singur exemplar și codifică secvența aminoacizilor în catenele polipeptidice ale proteinelor (Ohta și Kimura, 1971 ; Bishop, 1974).

Localizarea individuală a genelor pe cromosomi prezintă o deosebită importanță pentru cunoașterea organizării, funcției și expresiei genomului uman și, prin aceasta, pentru înțelegerea dezvoltării normale și anormale a ființei umane și a complicatei sale fiziologii. Stabilirea hărții genice are o valoare practică medicală întrucît va permite un diagnostic precoce (deseori prenatal) al unor boli genetice sau stabilirea susceptibilității riscului de a face o boală condiționată genetic. În acest context, eforturile de a explora și descifra „planeta genetică" umană se justifică integral și nu surprinde pe nimeni ritmul intens pe care îl cunosc în prezent studiile din acest domeniu.

Se folosesc tehnici variate : studii familiale pentru determinarea unor grupe de înlănțuire ; corelații între diferite anomalii cromosomice și modificările biochimice ce apar prin schimbarea „dozajului genic", hibridărilor celulare sau moleculare ș.a.

Pînă în 1979 au putut fi localizate pe cromosomi circa 250 de gene. Fiecare autosom are cel puțin o genă precis localizată ; cele mai multe gene au fost identificate pe cromosomul 1 și X.

Dintre genele cartografiate, majoritatea codifică proteine și enzime ; la acestea se adaugă antigene de suprafață și grupe sanguine, „markeri" virali, gene pentru susceptibilitatea la droguri sau toxine, factorii de coagulare, diferite sindroame și boli. Menționăm cîteva lo-

[1] Pentru inserția genelor în plasmide se folosesc enzime speciale care taie ADN în locuri specifice („enzime de restricție" — Premiul Nobel, 1978).

calizări : grupul sanguin Rh pe cromosomul 1 ; complexul major de histocompatibilitate (HLA) pe cromosomul 6 ; grupul sanguin ABO pe cromosomul 9 ; SOD-1 pe cromosomul 21 ; antigenul H-Y pe cromosomul Y ; grupa Xg ; G_6PD ș.a. pe cromosomul X.

Cunoștințele despre harta cromosomică la om furnizează date prețioase pentru înțelegerea evoluției, organizării cromosomilor, mecanismelor de control și patogeniei unor boli, malformații sau neoplasme. Mai mult, „ele sînt utile în diagnosticul prenatal al unor boli ereditare" (M c K u s i c k, 1977).

CAPITOLUL 5

EXPRESIA INFORMAȚIEI EREDITARE

ADN deține, sub formă codificată, informația ereditară necesară edificării și funcționării structurilor ce alcătuiesc ființa vie, precum și realizării proceselor metabolice care caracterizează viața. În ultimă analiză, la baza tuturor caracterelor noastre morfologice și funcționale stau diferite proteine de structură sau cu rol catalitic (enzime).

Termenul de „proteine structurale" include molecule intracelulare (ca miozina, colagenul, hemoglobina ș.a.), care determină natura celulelor și numeroase proteine extracelulare — fixate pe suprafața membranei celulare (ex. : antigenele de grup sanguin), circulante (albumine, globuline, unii hormoni) sau excretate (mucoproteine).

Enzimele catalizează procesele metabolice, energetice și de transport ale celulei, intervenind în fenomenele complexe ce caracterizează embriogeneza, creșterea și funcția organelor.

Sinteza proteinelor este realizată pe baza informației ereditare codificate a genelor de structură. Ea se realizează în două etape majore : transcripția și translația. Prima etapă este transcripția (v. fig. 11) sau copierea mesajului codificat în ADN, sub forma unei secvențe specifice de nucleotide, într-o moleculă de *m*ARN cu secvență complementară. A doua etapă constă în : descifrarea (translația) informației copiată de *m*ARN de către moleculele de *t*ARN (care au fixat specific un anumit aminoacid), așezarea aminoacizilor în secvența indicată de *m*ARN și legarea lor peptidică.

Sinteza proteinelor este precis controlată în funcție de programul ontogenetic al organismului („control programat") sau de necesitățile sale, impuse de anumite condiții metabolice sau de mediu („control adaptativ").

5.1. STRUCTURA PROTEINELOR

Întrucît proteinele reprezintă „suportul biochimic" al caracterelor noastre fenotipice şi sinteza lor este determinată genetic, pentru a înţelege procesul complex al expresiei informaţiei ereditare sînt utile cîteva noţiuni despre structura acestor compuşi organici.

Proteinele sînt alcătuite din una sau mai multe catene de aminoacizi, plicaturate şi spiralate într-o structură spaţială, tridimensională, care le conferă funcţiile lor biologice. Din punct de vedere chimic cei *20 de aminoacizi esenţiali* din constituţia proteinelor (tab. 2) au o structură de tipul : $H_2N\text{-}CH\text{-}COOH$ (R).

Tabelul 2

Aminoacizii codificaţi genetic în sinteza proteinelor (în ordine alfabetică, cu prescurtările uzuale)

Alanina	ALA	Leucina	LEU
Arginina	ARG	Izoleucina	ILE
Acidul aspartic	ASP	Lizina	LIZ
Asparagina	ASN	Metionina	MET
Cisteina	CIS	Prolina	PRO
Fenilalanina	FEN	Serina	SER
Glicina	GLI	Tirozina	TIR
Acidul glutamic	GLU	Treonina	TRE
Glutamina	GLN	Triptofanul	TRP
Histidina	HIS	Valina	VAL

În proteină, aminoacizii sînt legaţi prin legături peptidice, formînd lanţuri polipeptidice (fig. 32).

Conţinutul şi secvenţa aminoacizilor în lanţul (lanţurile) polipeptidic alcătuiesc *structura primară* a proteinei. Ea condiţionează celelalte niveluri de organizare ale proteinei : *structura secundară*, în care anumite părţi din catena polipeptidică sînt spiralate în afla-elice (P a u l i n g, 1950), prin punţi de hidrogen formate între aminoacizi din două spire apropiate ; *structura terţiară* (fig. 33), în care lanţul polipeptidic este pliat într-o configuraţie tridimensională, datorită interacţiunii (punţi disulfidice ş.a.) dintre unii aminoacizi situaţi în poziţii diferite ale catenei ; *structura cuaternară*, specifică proteinelor cu două sau mai multe catene identice sau diferite, care se leagă între ele şi, uneori, cu alte molecule neproteice formînd complexe macromoleculare (ex. : hemoglobina, multe enzime, anticorpii).

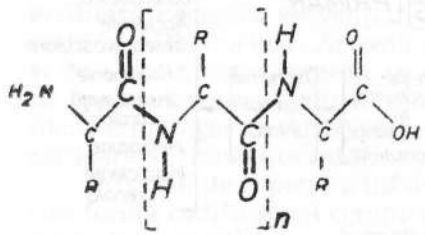


Fig. 32. O catenă polipeptidică cu un aminoacid N-terminal (la stînga), *n* aminoacizi centrali şi aminoacidul OH terminal (la dreapta).

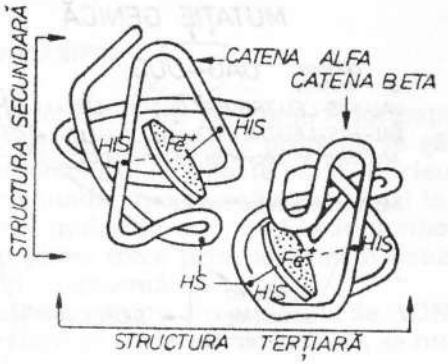


Fig. 33. Structura terţiară a hemoglobinei (după P e r u t z, 1960).

Configuraţia spaţială, tridimensională a unei proteine este caracteristică şi deosebit de importantă, întrucît *determină activitatea sa biologică.*

Aminoacizii care participă la realizarea structurilor tridimensionale, spaţiale, biologic active sînt deosebit de importanţi, formînd aşa-numitele „situsuri funcţionale". Înlocuirea lor, în urma unor mutaţii, duce la *pierderea activităţii* proteinei. Înlocuirea altor aminoacizi, neimplicaţi în legăturile spaţiale, este mai puţin importantă.

Secvenţa aminoacizilor dintr-o proteină reprezintă elementul esenţial al structurii sale, deoarece :

— este unică, constantă şi specifică fiecărei proteine ;
— determină caracterul ei funcţional ;
— este specifică pentru o anumită specie ;
— este determinată genetic (de informaţia ereditară conţinută în ADN).

Relaţia dintre secvenţa aminoacizilor în proteină şi funcţia ei poate fi demonstrată prin faptul că în urma unor mutaţii se modifică ordinea aminoacizilor şi se produce o proteină anormală, deseori nefuncţională.

Un exemplu edificator îl reprezintă hemoglobinele anormale, rezultate prin *substituţia* unor aminoacizi în catenele alfa sau beta ale hemoglobinei A_1. Astfel, datorită unei mutaţii genice, se produce înlocuirea acidului glutamic din poziţia 6 a catenei beta, cu valină ; se formează Hb.S, care determină modificarea „în seceră" a formei hematiilor. Eritrocitele anormale („sickle

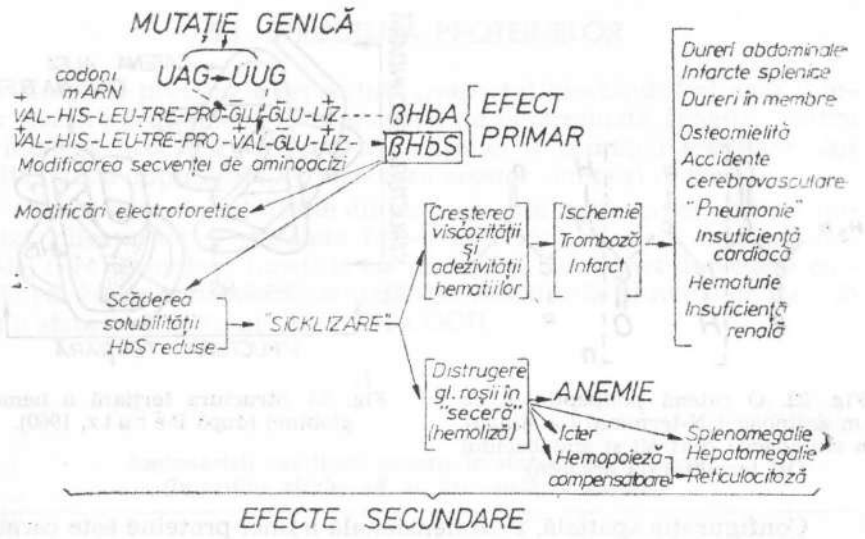


Fig. 34. Anemia cu celule în formă de seceră (consecințele patogenice ale mutației care produce înlocuirea U prin A într-un codon al genei hemoglobinei (după HSIA, 1966).

cells") se distrug ușor (hemoliză) și se aglomerează, blocînd circulația în unele capilare și afectînd nutriția țesuturilor irigate de aceste vase. Fenomenele patologice descrise (v. fig. 34) formează tabloul clinic al anemiei cu hematii în seceră (drepanocitoză sau sicklemie), primul exemplu de boală moleculară, descris de P a u l i n g (1949).

Secvența aminoacizilor determină și *caracterul de specie* al proteinei. Astfel, insulinele diferitelor mamifere diferă prin cîteva modificări minore (în aminoacizii 8, 9 și 10 din catena alfa) ; ele nu influențează funcția proteinei, dar determină antigenitatea ei și imposibilitatea sau riscul utilizării unei insuline de la o specie la alta.

Toate aceste date ne relevă importanța structurii primare a proteinelor, reprezentată în esență de secvența aminoacizilor ; ea este determinată de secvența nucleotidelor în gena corespunzătoare. Experimental, s-a demonstrat că fiecare aminoacid este codificat de o regiune specifică a genei (ADN), alcătuită din trei nucleotide și numită *codon*.

5.2. SINTEZA PROTEINELOR

5.2.1. TRANSCRIPȚIA

Sinteza proteinelor are loc în citoplasmă, pe ribosomi. Informația ereditară necesară secvențializării aminoacizilor din proteină se găsește în ADN nuclear. Această macromoleculă nu poate părăsi nucleul și de aceea mesajul genetic ce corespunde unei proteine va fi mai întîi copiat, transcris, sub forma unei molecule mai mici, acidul ribonucleic mesager (*m*ARN), care va putea trece prin porii membranei nucleare și transmite informația în citoplasmă.

Procesul de copiere a informației ereditare din molecula de ADN, sub formă codificată și complementară în molecula de *m*ARN, se numește *transcripție*.

Acidul ribonucleic mesager este un micropolimer de ribonucleotide $(N\text{-}R\text{-}P)_n$ în care timina este înlocuită cu uracilul. El este *monocatenar* și are o secvență nucleotidică *complementară* uneia din catenele de ADN[1] și, în consecință, identică cu cealaltă catenă netranscrisă. ARN mesager este heterogen, căci mărimea și secvența sa variază de la proteină la proteină și *universal* prezent în lumea vie.

Procesul de transcripție constă în *copierea limitată* a informației ereditare, necesare sintezei proteinelor implicate în același lanț metabolic. Genele ce comandă această sinteză sînt grupate în ADN, formînd o unitate de transcripție și deci de expresie fenotipică numită *operon* (v. pag. 54). Transcrierea operonului se face în *bloc*, sintetizîndu-se un *ARN poligenic*, care va conține informația necesară pentru sinteza mai multor proteine (enzime).

Operonul transcris se găsește numai pe *una din catenele ADN (catena transcrisă)*[2]. Ea posedă spre capătul 3'—OH o aglomerare de baze pirimidinice ce alcătuiesc punctul de inițiere al transcripției sau *promotorul*. Aici se fixează, cu ajutorul unei proteine specifice (factorul sigma), enzima *ARN polimeraza* (transcriptaza) ce catalizează sinteza ARN ; ea va desface progresiv legăturile de hidrogen dintre cele două catene ale ADN, eliberînd catena transcrisă[3]. Ribo-

[1] Acest lucru este demonstrat de posibilitatea formării unor hibrizi moleculari ADN-mARN, prin denaturare și renaturare (v. § 4.2.2.).

[2] Cealaltă catenă netranscrisă („de referință") va servi la replicarea ADN și probabil la protejarea catenei opuse, purtătoare de informație.

[3] Știm (§ 4.2.3.) că ADN este înrulat în jurul unor cotamere de histone formînd nucleosomii. Pentru a se realiza transcripția unei catene de ADN, aceste structuri se modifică, luînd o dispoziție liniară, prin desfacerea celor două unități simetrice ale miezului nucleosomului ; moleculele histonice rămîn atașate numai la una din catene, permițînd desfacerea locală a celeilalte catene de ADN și deci transcripția (R i c h a r d s ș.a., 1978).

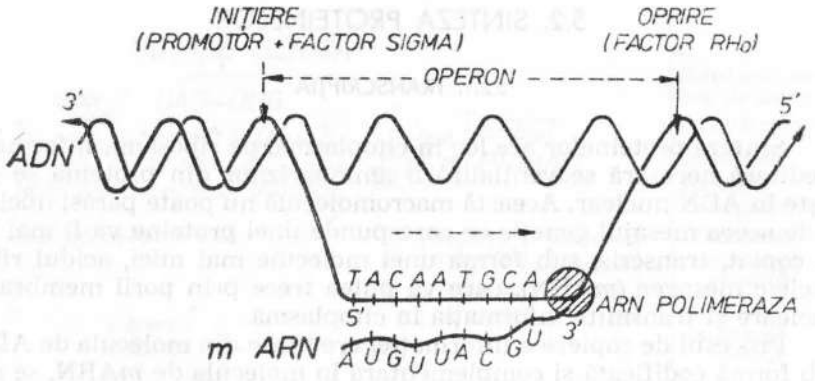


Fig. 35. Reprezentarea schematică a sintezei *m*ARN.

nucleotidele, în prealabil activate, se vor aşeza *complementar* dezoxiribonucleotidelor din catena de ADN şi apoi se vor polimeriza formînd molecula de *m*ARN (fig. 35). Creşterea catenei de *m*ARN se va face într-un *sens unic* 5′ → 3′ (lăsînd liber P din primul nucleotid încorporat). Această *polaritate* de transcripţie este foarte importantă căci asigură *fidelitatea copierii* mesajului genetic (copierea în celălalt sens ar reprezenta un alt mesaj).

Transcripţia se opreşte la capătul operonului unde se găseşte o secvenţă nucleotidică particulară numită *terminator*. Aici se fixează o proteină specifică (factorul Rho) care permite desprinderea ARN polimerazei şi a catenei de mARN sintetizate (în absenţa factorului Rho transcriptaza depăşeşte capătul operonului şi copie anormal gene situate în alt operon).

Molecula de *m*ARN sintetizată are o secvenţă de nucleotide *complementară* moleculei de ADN. Mesajul genetic a fost astfel copiat cu mare fidelitate şi va fi *transmis* odată cu *m*ARN, în citoplasmă la ribosomi unde va fi decodificat, asigurîndu-se ordinea specifică de aranjare a aminoacizilor în lanţuri polipeptidice.

Cercetări recente (v. § 4.5.3.) au elucidat cîteva aspecte inedite ale procesului de transcripţie, punînd în evidenţă fenomenul de *„matisare"* al moleculelor de *m*ARN sintetizate. În cazul genelor „în mozaic", alcătuite din exoni (porţiuni „codante") şi introni (necodanţi), într-un prim timp al transcripţiei s-ar forma un pre-*m*ARN (un ARN heterogen mult mai mare ca *m*ARN final) din care, prin tăierea-decuparea intronilor şi asamblarea exonilor, se formează un *m*ARN continuu, apt de translaţie. Este posibil de asemenea ca exonii unei gene să fie asamblaţi în mai multe modalităţi, realizîndu-se ti-

puri diferite de *m*ARN şi deci de proteine ; această „alegere multiplă" în procesul de transcripţie ar fi valabilă pentru sinteza imunoglobulinelor, explicînd marea diversitate a anticorpilor. În paragraful 4.4.3. am menţionat şi posibilitatea transcripţiei inverse (*m*ARN → ADN) precum şi implicaţiile teoretice şi practice deosebite ale acestei remarcabile descoperiri (T e m i n şi B a l t i m o r e, 1975).

După terminarea transcripţiei are loc *transmisia* mesajului genetic din nucleu în citoplasmă, la ribosomi. Molecula de *m*ARN se asociază cu nişte proteine particulare care o apără de acţiunea degradantă a unor ribonucleaze ; complexul *m*ARN-proteine a fost numit informosom).

5.2.2. TRANSLAŢIA

După transcripţia şi transmisia mesajului genetic din ADN nuclear în citoplasmă, secvenţa nucleotidelor din *m*ARN este convertită într-o secvenţă specifică de aminoacizi în proteină. Procesul se numeşte *translaţie* întrucît „limbajul" nucleotidelor este tradus în „limbajul" celor 20 de aminoacizi ce alcătuiesc proteinele. Catenele polipeptidice sînt sintetizate prin aranjarea riguroasă a aminoacizilor într-o anumită ordine ; ea este asigurată de către *codul genetic,* un sistem de corespondenţe dintr-o anumită secvenţă de trei nucleotide (codon) din *m*ARN şi fiecare din cei 20 de aminoacizi (codul genetic este un fel de dicţionar bilingv „nucleotide-aminoacizi").

Întregul proces de sinteză proteică are loc pe ribosomi cu ajutorul a peste 50 de molecule diferite : ARN mesager, ARN de transfer, proteine, enzime, surse de energie ş.a., care asigură o mare precizie în funcţionarea aparatului traducător. Cea mai mică eroare de translaţie, eroare de „una sau cîteva litere, în frazele lungi constituite de sute de cuvinte", ar fi cu mult mai gravă decît într-o traducere lingvistică, căci ar putea suprima funcţia unei proteine.

a) **Aparatul de translaţie.** *ARN de transfer* are rolul unui „traducător" care fixează aminoacizii din citoplasmă, îi transportă la ribosomi, descifrează informaţia codificată în *m*ARN şi aranjează aminoacizii în ordinea indicată de cod.

Există circa 60 de molecule de *t*ARN, care sînt micropolimeri de ribonucleotide, cu o structură secundară de trifoi (treflă) (fig. 36). Ele au trei bucle, separate de regiuni în care bazele sînt împerecheate complementar. Dintre aceste elemente structurale, două sînt mai importante : bucla ce conţine *anticodonul* (complementar codonului din *m*ARN), diferit la fiecare *t*ARN şi extremitatea opusă ei care prezintă totdeauna secvenţa C—C—A, unde se fixează acidul aminat.

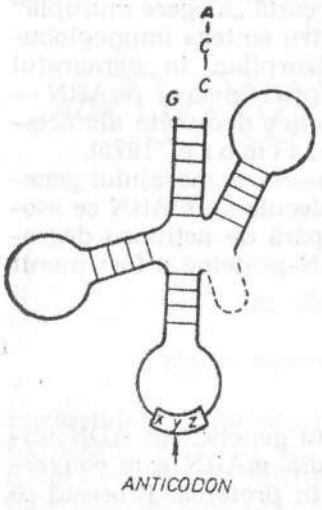


Fig. 36. Schema structurii tARN.

Pentru *fiecare aminoacid există cel puțin un tARN specific.* Această specificitate este dublă, prin capătul CCA — pentru aminoacid și prin anticodon — pentru codonul din *m*ARN. În felul acesta *t*ARN acționează ca un fel de „adaptor", permițînd plasarea unui aminoacid anumit în ordinea definită de *m*ARN.

Ribosomii (numiți inițial „particulele lui Palade") sînt organite citoplasmatice, veritabile „mașini moleculare", alcătuite în proporții aproximativ egale din proteine și ARN ribosomal.

ARN ribosomal este sintetizat de numeroase gene situate în ADN, care în ansamblul lor alcătuiesc „organizatorii nucleolari". Rolul *r*ARN în sinteza proteinelor este puțin cunoscut.

Proteinele ribosomale asigură „arhitectura" acestor organite și catalizează procesul de sinteză.

Ribosomii sînt formați din două subunități de mărime inegală, care se atașează împreună în momentul începerii sintezei proteice, în prezența *m*ARN, a primului *t*ARN, a unor proteine specifice și ionilor de magneziu. După terminarea sintezei cele două subunități ale ribosomului se desfac („ciclul ribosomilor").

Enzimele. Circa 30 de enzime intervin în diferite etape ale translației. Există 20 de enzime denumite *aminoacil—tARN—sintetaze* care recunosc specific fiecare aminoacid și *t*ARN corespunzător.

b) **Procesul de translație.** Sinteza proteinelor se face prin așezarea secvențială a aminoacizilor în ordinea impusă de mesajul genetic preluat de *m*ARN, în procesul sintezei sale pe matriță de ARN. Descifrarea mesajului se face în sensul 5′ → 3′ al moleculei de *m*ARN, deci în aceeași ordine în care a fost copiat de *m*ARN în procesul de transcripție.

Biosinteza unui lanț polipeptidic poate fi divizată în patru etape fundamentale : activarea acizilor aminați și formarea complexelor aminoacil — *t*ARN, inițierea translației, elongația catenei și terminarea sintezei.

Pentru a putea fi încorporat în proteină, fiecare aminoacid este *activat* (devenind chimic reactiv) în prezența ATP și a unei enzime specifice, aminoacil—*t*ARN—sintetaza. Există 20 de enzime pentru fiecare din cei 20 de aminoacizi esențiali. Fiecare enzimă recunoaște

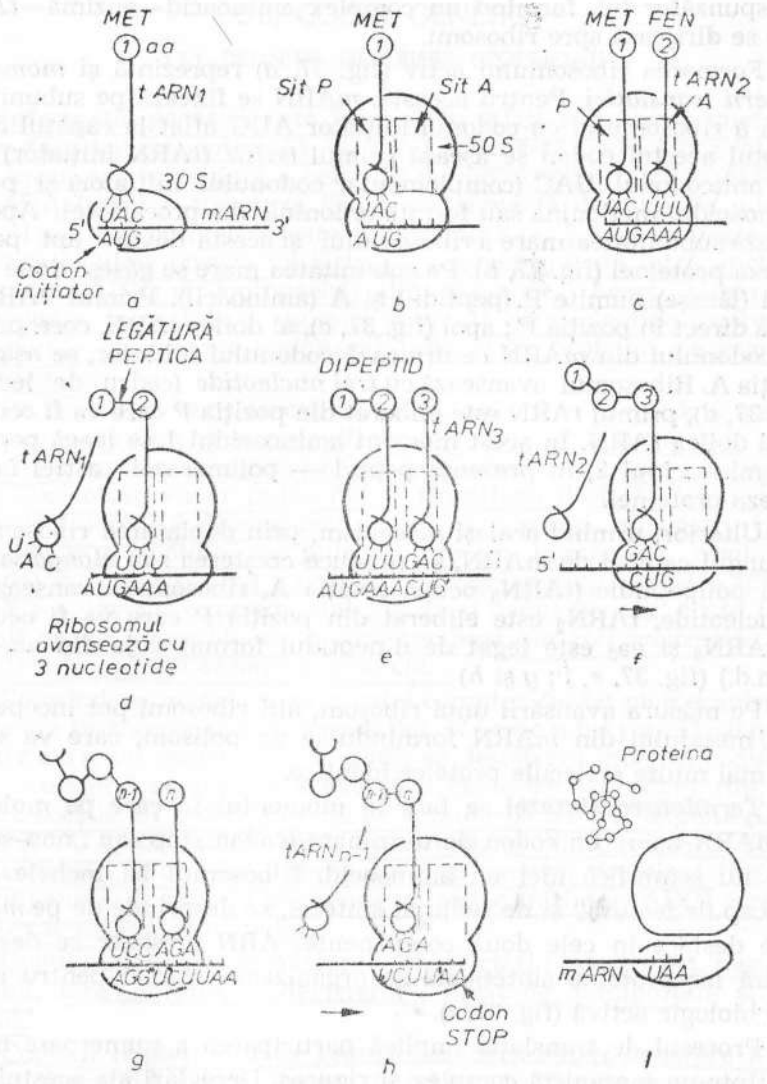


Fig. 37. Reprezentarea schematică a procesului de translație (explicație în text).

specific un anumit aminoacid și, după activare, îl transferă pe *t*ARN corespunzător lui, formînd un complex aminoacid—enzimă—*t*ARN, care se dirijează spre ribosomi.

Formarea ribosomului activ (fig. 37, *a*) reprezintă și *momentul inițierii translației*. Pentru aceasta, *m*ARN se fixează pe subunitatea mică a ribosomului cu codonul inițiator AUG aflat la capătul 5′. În dreptul acestui codon se așează primul *tARN* (*t*ARN inițiator) care are anticodonul UAC (complementar codonului inițiator) și poartă aminoacidul metionină sau formilmetionină (la procariote). Apoi se fixează subunitatea mare a ribosomului și acesta devine apt pentru sinteza proteinei (fig. 37, *b*). Pe subunitatea mare se găsesc două situs-uri (lăcașe) numite P (peptidil) și A (aminoacil). Primul *t*ARN se așază direct în poziția P ; apoi (fig. 37, *c*), al doilea *t*ARN, corespunzător codonului din *m*ARN ce urmează codonului inițiator, se așază în poziția A. Ribosomul avansează cu *trei nucleotide* (cadru de lectură) (fig. 37, *d*), primul *t*ARN este eliberat din poziția P care va fi ocupată de al doilea *t*ARN. În acest moment aminoacidul 1 se leagă peptidic de aminoacidul 2, în prezența peptid — polimerazei ; astfel începe sinteza proteinei.

Ulterior, urmînd același mecanism, prin deplasarea ribosomului în lungul catenei de *m*ARN, se produce creșterea sau *elongația* lanțului polipeptidic (*t*ARN$_3$ ocupă poziția A, ribosomul avansează cu 3 nucleotide, *t*ARN$_2$ este eliberat din poziția P care va fi ocupată de *t*ARN$_3$ și aa$_3$ este legat de dipeptidul format deja din aa$_1$—aa$_2$ ș.a.m.d.) (fig. 37, *e*, *f* ; *g* și *h*)

Pe măsura avansării unui ribosom, alți ribosomi pot începe lectura mesajului din *m*ARN formîndu-se un polisom, care va sintetiza mai multe molecule proteice identice.

Terminarea sintezei se face în momentul în care pe molecula de *m*ARN apare un codon de terminare (codon stop sau „non-sens") care nu semnifică nici un aminoacid. Ribosomul își încheie rolul de „cap de lectură" și de sediu al sintezei, se desprinde de pe *m*ARN și se desface în cele două componente. ARN mesager se dezintegrează iar proteina sintetizată se organizează spațial pentru a deveni biologic activă (fig. 37, *i*).

Procesul de translație implică participarea a numeroase molecule într-un mecanism complex și riguros. Dereglări ale acestui mecanism blochează sinteza proteică. Pe acest principiu se bazează acțiunea unor antibiotice (streptomicina, kanamicina, neomicina, cloramfenicolul, eritromicina ș.a.).

5.3. CODUL GENETIC

5.3.1. DEFINIȚIE, DESCRIERE, PROPRIETĂȚI

Informația genetică este înscrisă în ADN sub forma unei secvențe de patru nucleotide (A, G, T și C) ; ea este tradusă în proteină, prin așezarea secvențială a celor 20 de aminoacizi. Întrucît există o colinearitate între structura genei, cu secvență definită de nucleotide, și cea a proteinei pe care o determină (v. § 4.5), se poate concluziona că celulele posedă un sistem de corespondență între nucleotidele din ADN și aminoacizii din proteină. Acest sistem de echivalențe, în care la o anumită secvență de nucleotide (codon) va corespunde un anumit aminoacid prezent în proteină, se numește *cod genetic*.

Pe baza unor considerații de ordin logic, Fr. Crick a stabilit că cel mai simplu cod ar putea fi cel format din *trei nucleotide* aranjate într-o anumită secvență *liniară*. Într-adevăr, un codon alcătuit din două nucleotide nu ar putea defini (specifica) decît 16 aminoacizi : (4 nucleotide)^2 = 16. Numai prin gruparea cîte trei, cele patru tipuri diferite de nucleotide vor putea forma un număr de combinații (4^3 = 64) suficient pentru a codifica toți aminoacizii. Această ipoteză logică s-a dovedit experimental exactă și codul genetic poate fi redefinit ca *un ansamblu de codoni compuși din trei nucleotide care specifică fiecare un anumit aminoacid*.

Folosind un model experimental complex (bazat pe mecanismele implicate în transcripție și translație) Nierenberg, Ochoa și Khorana au reușit, pînă în 1965, să descifreze integral codul genetic, stabilind semnificația exactă a celor 64 de codoni (fig. 38). Dintre aceștia, 61 codifică cei 20 de aminoacizi iar trei triplete (UAA, UAG și UGA) sînt „fără sens", nu corespund nici unui aminoacid și sînt codonii „stop" sau „terminatori" ai sintezei proteinei (fig. 38). Codul genetic posedă de asemenea un codon inițiator (AUG) care declanșează sinteza proteinelor.

Codul genetic are următoarele proprietăți : este triplet, nesuperpozabil, fără „virgule", „degenerat", lipsit de ambiguitate și universal.

Codonii tripleți sînt de regulă *nesuperpozabili* deoarece nu au nici un nucleotid comun. Recent (Fides, 1977) s-au descoperit însă „gene suprapuse sau incluse" : la virusul ADN $\phi \times 174$ (a cărui genom scurt codifică mai multe proteine decît s-ar cuveni) ; s-a observat că gena pentru proteina E este localizată în interiorul genei pentru proteina D. Lectura ei se face cu un decalaj de un nucleotid față de lectura genei D, dînd două proteine total deosebite.

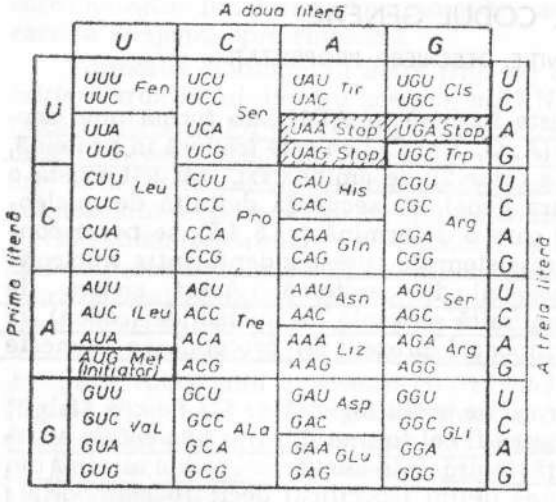


Fig. 38. Codul genetic.

Codonii sînt *adiacenţi* şi nu sînt separaţi printr-un nucleotid (cod „fără virgule"). Codul genetic este *„degenerat"* căci pentru cei 20 de aminoacizi există 61 de codoni ; deci pentru un aminoacid există unul sau mai mulţi codoni (fig. 38) (şi deci mai multe molecule de *t*ARN). De exemplu, LEU este codificată de 6 triplete.

Codonii care semnifică acelaşi aminoacid (codoni „sinonimi") diferă doar prin al treilea nucleotid. Existenţa lor are o mare valoare biologică şi evolutivă căci mutaţiile care ar modifica al treilea nucleotid rămîn deseori *fără „sens"*, ducînd la un codon sinonim şi deci nemodificînd proteina sintetizată. În schimb, modificarea primului sau celui de al doilea nucleotid în codon duce la un alt codon „sens" (numit şi „missens") sau la un codon „stop" (nonsens) alterînd sau oprind sinteza proteinelor.

Codul genetic este lipsit de *ambiguitate* deoarece unui codon dat nu-i corespunde decît un singur aminoacid, totdeauna acelaşi.

Codul genetic este considerat *universal*, deoarece acelaşi codon determină acelaşi aminoacid la toate organismele vii (de aici şi butada că „ceea ce este adevărat pentru o bacterie este valabil şi pentru... un elefant"). Totuşi, la specii diferite, codonii specificînd acelaşi acid aminat nu sînt folosiţi cu aceeaşi frecvenţă, deoarece, evoluţia a determinat adaptări specifice ale mecanismului universal de sinteză proteică.

5.3.2. ORIGINEA ŞI EVOLUŢIA CODULUI GENETIC

Originea acizilor nucleici, proteinelor, codului genetic şi mecanismului de sinteză proteică sînt probleme foarte dezbătute în prezent căci ele reprezintă în esenţă substratul biochimic al originii vieţii. Opiniile sînt divergente, faptele certe sînt puţine şi ipotezele abundă.

Întrucît codul genetic este universal se poate presupune logic că toate organismele vii au avut un *strămoş comun*. El poseda un cod identic cu cel actual care, ulterior în cursul evoluţiei, nu a mai suferit modificări.

Elaborarea codului şi aparatului său traducător s-a făcut deci în etapa prebiotică. Acizii nucleici (probabil primul pas al evoluţiei biologice) au apărut pe cale abiogenă şi apoi s-au specializat, unii jucînd rol de matriţă iar alţii (asemănători *t*ARN) de traducători. Astfel acizii nucleici au dobîndit capacitatea de a dirija asamblarea aminoacizilor (născuţi prin acelaşi mecanism abiogen). Iniţial ei realizau acest proces în mod ambiguu, bidirecţional ; ulterior selecţia şi evoluţia au exclus ambiguitatea şi au stabilit un sens unidirecţional de lectură a codului.

În absenţa unor dovezi experimentale, problema originii şi evoluţiei codului genetic rămîne deschisă oricăror alte interpretări.

5.4. CONTROLUL EXPRESIEI INFORMAŢIEI EREDITARE

Sinteza şi activitatea proteinelor este reglată şi adaptată la necesităţile impuse celulei de condiţiile variabile ale mediului de viaţă. Intervenţia unor mecanisme de reglare *adaptativă* a sintezei proteice permite folosirea („expresia") adecvată a informaţiei genetice, pe care o posedă celula, asigurînd supravieţuirea şi reproducerea ei.

În afara acestor mecanisme, organismele pluricelulare posedă sisteme de control care realizează sinteza anumitor proteine în anumite celule şi prin aceasta permit diferenţierea (specializarea) lor şi formarea de ţesuturi şi organe — în funcţie de *programul* de dezvoltare a individului.

Toate aceste fenomene implică o reglare genetică a sintezei proteinelor — de structură sau funcţie — în raport cu necesităţile celulei şi condiţiile variate ale mediului (reglare adaptativă) sau cu procesele complexe ale dezvoltării ontogenetice (reglare programată).

5.4.1. REGLAREA ADAPTATIVĂ A SINTEZEI ŞI ACTIVITĂŢII PROTEINELOR

Modularea activităţii proteice în funcţie de necesităţile impuse celulei de condiţiile variate ale mediului extracelular se poate face fie prin controlul sintezei proteinelor, fie prin controlul activităţii proteinelor, după sinteză. După locul de acţiune se deosebesc mai multe mecanisme de reglare : pretranscripţional, transcripţional,

posttranscripțional, translațional și posttranslațional. Ele au fost elucidate în mare măsură prin cercetările efectuate la procariote. Datele obținute au fost extrapolate și la eucariote dar, probabil, la acestea sistemele de control sînt mai diferențiate și mai complexe.

a) **Reglarea pretranscripțională.** ADN are o structură supramoleculară (sub formă de nucleofilamente de cromatină și cromosomi) realizată prin interacțiunea sa puternică cu diferite tipuri de proteine (v. § 4.2.3). În această stare, transcripția este imposibilă, fiind *blocată nespecific de histone.* La heterocromatină, cantitatea de histone și, secundar, gradul de spiralizare și condensare este mult mai mare ca la eucromatină ; de aceea segmentele din cromosomi ce conțin heterocromatină vor fi inactive genetic (nu sînt transcrise).

Eucromatina este activă genetic (are loc transcripție și sinteză de proteine) întrucît gradul de condensare este mai mic (puține histone). În plus, are loc o modificare structurală[1] a complexelor ADN-histone, precum și o modificare chimică a histonelor (acetilare, fosforilare). Această modificare numită *derepresie* este *selectivă*, întrucît interesează anumite segmente de ADN, în diferite celule și țesuturi. În felul acesta în celulele specializate există o *transcripție diferențiată.*

Un rol important în reglarea pretranscripțională revine și *proteinelor acide* care au foarte probabil funcția de a regla *specific* expresia unor părți din genom.

Procesele menționate mai sus sînt încă incomplet elucidate, dar este cert că proteinele nucleare cuplate cu ADN în structuri supramoleculare au un rol important în expresia informației ereditare la eucariote în general, mamifere și om în special.

b) **Reglarea sintezei proteinelor la nivelul transcripției.** Reglarea sintezei proteinelor la nivelul transcripției operonilor este bine precizată și verificată experimental la procariote și acceptată ca posibilă dar încă insuficient probată la eucariote. Ea se realizează prin represia (control negativ) formării ARN mesager sau prin stimularea ei (control pozitiv), de către substanțe chimice externe.

Controlul negativ (inducția și represia). Cercetările efectuate pe bacterii de Jacob și Monod (1961) au stabilit că sinteza ARN mesager de către genele de structură care alcătuiesc un operon este reglată de două tipuri de gene : gena operatoare și gena reglatoare.

[1] Complexele ADN-histone denumite nucleosomi (v. pag. 46) iau o structură liniară iar histonele rămîn atașate numai la una din catenele ADN permițînd desfacerea locală și deci copierea celeilalte catene (Richards ș.a., 1978).

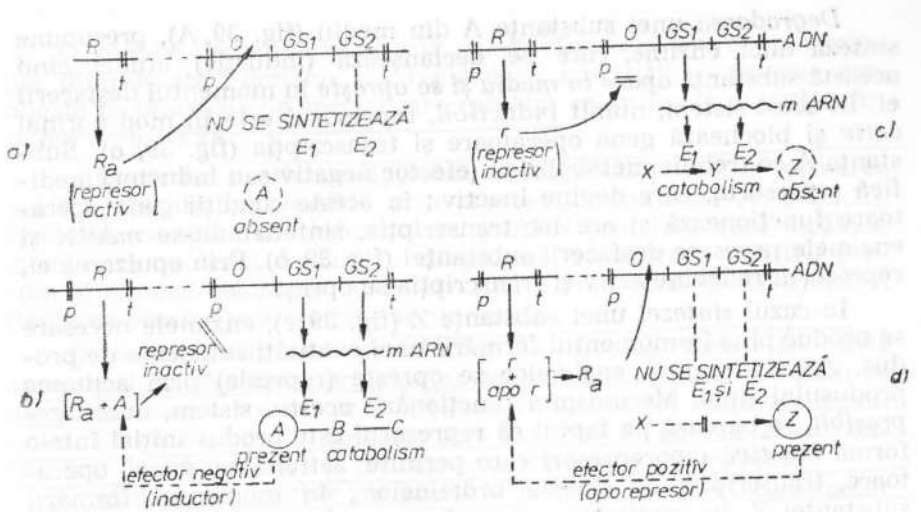


Fig. 39. Mecanismele de reglare a sintezei proteinelor la nivelul transcripției (scheme realizate pe baza modelului Jacob Monod) în sistemele inductibile (a și b) și represibile (c și d). Explicații în text.

Gena operatoare (situată în operon între promotor și genele de structură) (v. fig. 27 și 39) participă direct la inițierea sintezei *m*ARN de către genele structurale. *Gena reglatoare* (situată la distanță de operon) controlează activitatea acestei gene prin intermediul unei proteine numită *represor.* În stare *activă* el se fixează reversibil pe gena operatoare[1], blochează transcripția și prin aceasta sinteza proteică (fig. 39 *a*). Cînd represorul este în stare *inactivă* (aporepresor), gena operatoare nu este blocată și permite sinteza *m*ARN și proteinelor (fig. 39, *c*). Rezultă deci că elementul esențial în funcționarea operonului îl are represorul, acest compus specific, produs al genei de reglare.

Acțiunea represorului și, indirect, sinteza proteinelor este însă influențată de diferite substanțe din mediul extracelular numite *efectori.* Ele au rolul unor stimuli negativi sau pozitivi, care *pornesc sau opresc* complicata „mașinărie moleculară" ce determină sinteza proteică, asigurînd funcționarea ei după necesități.

Sistemul de reglaj adaptativ funcționează diferit în procesele catabolice și anabolice.

[1] Represorul împiedică trecerea ARN polimerazei, enzima cheie a transcripției, de la promotor, unde se fixează cu ajutorul proteinei sigma, la genele de structură (v. § 5.2.1.).

Degradarea unei substanțe A din mediu (fig. 39, A), presupune sinteza unor enzime, care se declanșează (inducție) atunci cînd această substanță *apare în mediu și se oprește* în momentul desfacerii ei. În acest sistem, numit *inductibil,* represorul este în mod normal *activ* și blochează gena operatoare și transcripția (fig. 39, *a*). Substanța A ce trebuie metabolizată (efector negativ sau inductor) modifică represorul, care devine inactiv ; în aceste condiții gena operatoare funcționează și are loc transcripția, sintetizîndu-se *m*ARN și enzimele necesare desfacerii substanței (fig. 39, *b*). Prin epuizarea ei, represorul redevine activ și transcripția se oprește.

În cazul *sintezei* unei substanțe Z (fig. 39, *c*), enzimele necesare se produc pînă în momentul formării unei cantități suficiente de produs. Atunci, sinteza enzimelor se oprește (represie) prin acțiunea produsului final. Mecanismul funcționării acestui sistem, numit *represibil,* se bazează pe faptul că represorul este produs inițial într-o formă *inactivă* (aporepresor) care permite activitatea genei operatoare, transcripția și sinteza proteinelor ; în momentul formării substanței Z, în cantitatea necesară, ea va funcționa ca un *efector pozitiv* (corepresor) care va activa aporepresorul, blocînd activitatea operonului (fig. 39, *d*).

Controlul pozitiv (activarea). În anumite sisteme, o substanță reglatoare poate acționa asupra transcripției operonului ca un *activator* care intensifică sinteza enzimelor (acțiune inversă cu represorul). El acționează la nivelul promotorului, sporind eficacitatea fixării și activității ARN polimerazei asupra transcripției. Un exemplu îl reprezintă proteina CRP (sau CAP — de la „catabolite activator protein") care se fixează la promotor în prezența AMP ciclic (cAMP). Diferite substanțe din mediu pot modifica acțiunea activatorului sau cantitatea de cAMP (scăderea AMP reduce transcripția operonului). Dealtfel cAMP are foarte probabil un rol mult mai complex în reglarea sintezei și activitatea proteinelor și hormonilor.

Controlul transcripției la eucariote. Mecanismele de control ale transcripției la eucariote sînt necunoscute. Deși se consideră că modelul Jacob — Monod ar putea fi valabil, cel puțin pentru o parte din fenomene, nu există încă baze experimentale suficiente pentru a justifica această extensie. S-au descris procese de inducție enzimatică după administrarea unor *hormoni,* care ar acționa ca inductori ai sintezei unor compuși specifici în celulele țintă (Tomkins, 1969), s-au creat și diferite modele noi, în care numărul și tipul genelor de reglare s-au multiplicat (gene sensor și integratoare, gene arhitecturale și temporale ș.a.) — dar mecanismele de reglare sînt foarte complexe și greu de descifrat.

O atenție deosebită se acordă „inactivării selective și transcripției diferențiate" precum și „reglării în cascadă", — procese implicate în procesele de specializare celulară ce au loc în cursul ontogeniei (v. § 5.4.2).

c) **Controlul posttranscripțional.** Interesează probabil formarea *m*ARN final din pre-*m*ARN, prin procesul de matisare (v. § 5.2.1.), formarea complexului informosom (*m*ARN-proteine) care străbate membrana nucleară trecînd în citoplasmă, stabilitatea *m*ARN, precum și sinteza celorlalte tipuri de ARN : ribosomal și de transfer. Reglarea acestor procese este necunoscută.

d) **Reglarea sintezei proteinelor la nivelul translației.** Este aproape sigur că sinteza proteinelor poate fi controlată acționîndu-se nu numai asupra transcripției ci și asupra diferitelor etape ale translației. Există mai multe ipoteze, care încearcă să explice acest control, dar justificarea lor și probele experimentale sînt modeste.

Dintre aceste motive ne limităm la enumărarea mecanismelor posibile, propuse pînă în prezent (Allisson, 1977) :

— intervenția unor represori sau inductori care intervin în traducerea, stabilitatea sau durata de viață a *m*ARN ;
— activarea sau inactivarea ribosomilor ;
— fixarea aminoacizilor pe *t*ARN ;
— modificarea *t*ARN ;
— alterarea funcției factorilor specifici implicați în inițierea, elongația și terminarea *m*ARN ;
— modificarea conformației lanțurilor polipeptidice în curs de sinteză și blocarea formării lor.

e) Reglarea activității enzimelor sintetizate (control posttranslațional. În afara mecanismelor care controlează sinteza proteinelor la nivelul transcripției sau translației, există alte mecanisme de reglare care intervin după translație.

Astfel, catenele nou formate pot suferi *modificări secundare* postsintetice : eliminarea enzimatică a unor aminoacizi terminali ex. : formarea insulinei din proinsulină — figura 40 —, trombinei din protrombină, fibrinei din fibrinogen ș.a.) ; formarea unor punți disulfidice covalente între cisteină ; introducerea unor molecule sau radicali noi (iod la molecula de tirozină și formarea tiroxinei etc.). Prin aceste modificări se produce o *activare* a proteinelor, care devin astfel funcționale.

Există însă și mecanisme de *reglare a activității biologice* a proteinelor prin retroinhibiție, activare, alosterie.

Astfel, produsul final al unei catene metabolice poate acționa asupra primei enzime care intervine în sinteza acestui metabolit,

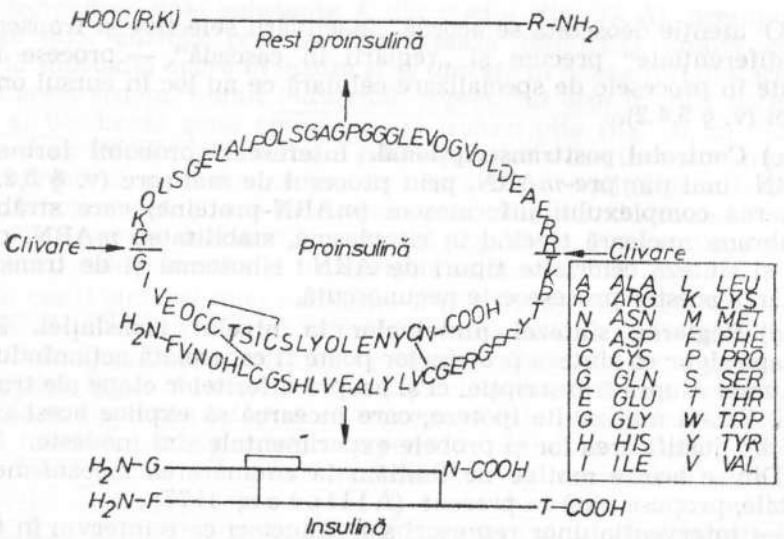


Fig. 40 Sinteza insulinei umane prin clivarea enzimatică a proinsulinei. Proinsulina este formată dintr-o singură catenă polipeptidică (în care aminoacizii sînt reprezentați printr-o singură literă — vezi legendă). După clivare, insulina apare formată din două catene legate prin punți disulfidice (reprezentate prin linii subțiri (după Sutton 1976).

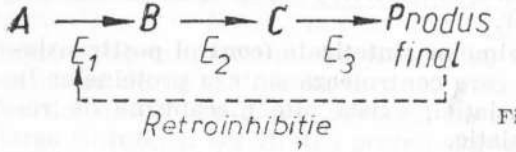


Fig. 41. Reglarea prin produs final (retroinhibiție).

inhibînd activitatea ei catalitică și, prin aceasta, producerea precursorilor produsului final (fig. 41). Acest mecanism de *retroinhibiție* (inhibiție prin produs final) este foarte eficace, căci nu necesită energie și oprește sinteza unei substanțe care se găsește deja în celulă în cantitate suficientă.

În alte cazuri, în locul unei inhibiții se poate produce o *activare* a unei enzime de către produsul unei alte catene metabolice, care poate fi legată de prima prin faptul că produșii celor două catene trebuie să fie sintetizați în celulă în proporții precise (ex : nucleotidele necesare sintezei acizilor nucleici). De asemenea, alte substanțe prezente în celulă pot să activeze o proteină indirect, prin

inhibarea sau activarea altor lanțuri metabolice, care influențează activitatea proteinei respective. Prin astfel de mecanism acționează probabil unii hormoni.

Există de asemenea inhibitori sau activatori ai activității unor enzime, numiți „efectori allosterici" (Chapeville, 1978), întrucît modifică conformația enzimei și prin aceasta produc apariția sau inhibiția activității sale catalitice. Enzimele allosterice sînt compuse din mai multe subunități identice care prezintă receptori pentru „semnalele" din mediu, la care ele răspund modificîndu-și forma și în consecință activitatea catalitică (fig. 42).

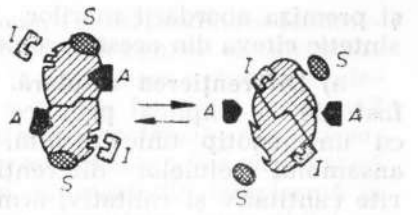


Fig. 42. Activarea și inactivarea unei enzime alosterice :
S — substrat, *A* — activator, *I* — inhibitor.

5.4.2. REGLAREA PROGRAMATĂ A SINTEZEI PROTEINELOR

În afara mecanismelor de control adaptativ al sintezei și activității proteinelor, există sisteme de reglaj programat al acestor fenomene — care se vor desfășura în mod diferit în etape variate ale dezvoltării ontogenetice (ele fac obiectul unui capitol important : „genetica dezvoltării").

După fecundare, celula ou se divide activ și formează o populație de celule embrionare nediferențiate. Aceste celule suferă ulterior o modificare structurală și funcțională gradată care va duce la specializarea (diferențierea) lor. Apoi, celulele cu funcții celulare asemănătoare formează țesuturi, care, prin grupare într-o manieră specifică, alcătuiesc organele. Toate aceste procese decurg într-o *secvență precisă*, bine definită și coordonată, *identică* la toți indivizii speciei, demonstrînd existența unui *program genetic al dezvoltării*, înscris în aparatul lor genetic. El va determina etapele întregului proces ontogenetic pînă la dispariția individului ca ființă.

Descifrarea programului genetic precum și a mecanismelor de reglare ce-l alcătuiesc reprezintă una din cele mai actuale probleme ale biologiei moderne, cu largi și nebănuite aplicații în medicină. Cercetările efectuate pînă în prezent au permis răspunsuri precise la unele probleme, formularea unor ipoteze pentru rezolvarea altora

și premiza abordării marilor „enigme". Vom încerca să prezentăm sintetic cîteva din aceste probleme.

a) **Diferențierea celulară.** Prima încercare a specialiștilor a fost de a explica prin ce mecanisme din celula ou (zigot) cu un genotip unic rezultă, prin diviziuni mitotice succesive, ansamblul celulelor diferențiate, cu zeci de fenotipuri diferite cantitativ și calitativ, armonios coordonate. Diversitatea genotipurilor vine aparent în contradicție cu faptul că toate celulele specializate, indiferent de tip, vor avea același material genetic ca și celula inițială (întrucît provin prin mitoză).

Inițial, s-a crezut că diferențierea este rezultatul unor modificări ale cantității sau poziției relative ale genelor în genom. Cercetările experimentale au demonstrat că celulele diferențiate ale unui organism au aceeași cantitate și conținut informativ al ADN, și deci sînt, foarte probabil, identice genetic. Pentru această concluzie pledează :

— posibilitatea realizării de hibrizi între celule de ADN extrase din diferite celule specializate ;

— experiențele de transplantare nucleară (G u r d o n, 1968) prin care unui ovul enucleat i se grefează nucleul (2 *n*) unei celule specializate (intestinală, limfocit ș.a.) ; în experimentele reușite, acești zigoți „artificiali" se dezvoltă ulterior ca animale adulte și fertile[1]. Deci, nucleele celulelor specializate au cantitatea, calitatea și programul necesar acestei dezvoltări ; ele posedă toate genele ce permit alcătuirea unui individ complet.

În aceste condiții, s-a presupus și apoi s-a demonstrat că, *diferențierea este rezultatul unei inactivări (represii) selective a genomului (identic la toate celulele), urmată de o transcripție diferențiată a genelor ce rămîn active.*

Astfel, realizarea unor hibrizi moleculari între ADN embrionar și *m*ARN extras din diferite celule specializate sau vizualizarea microscopică a unor segmente specifice de ADN ce sintetizează *m*ARN în celule variate, pledează convingător pentru explicarea diferențierii celulare printr-o *transcripție selectivă a genomului* (expresie specifică a anumitor gene în fiecare țesut). În afara unor gene specifice, active în anumite celule, s-a demonstrat experimental că există unele gene (ex : pentru sinteza *r*ARN, histonelor ș.a.) active în toate tipurile celulare.

[1] Experiențe similare s-au făcut la *Drosophila* și alte specii. Este bine de precizat că fenomenul nu are loc dacă transplantarea se face într-o celulă specializată enucleată ; deci citoplasma ovulului are rol în deprimarea completă a genomului celulei specializate.

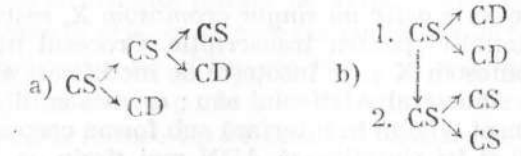
După ce transcripția selectivă a devenit o certitudine a fenomenului de diferențiere, cercetătorii au încercat să explice *mecanismele care o declanșează* pentru a răspunde la întrebarea : cine face alegerea genelor care se exprimă pentru a realiza fenotipul observat ?

Numeroase experiențe au demonstrat că, *proteinele citoplasmatice și nucleare* au un rol capital în expresia genelor. S-a observat că în cursul diferențierii, molecule diferite migrează din citoplasmă în nucleu. Ele intervin probabil în alegerea secvențelor nucleotidice ce se vor transcrie, precum și în amplificarea transcripției. Dintre proteinele nucleare, s-a demonstrat că histonele produc o inactivare nespecifică a unor părți din ADN iar proteinele acide (hertone) au o acțiune de activare specifică și de represie, a anumitor părți din genom care, prin transcripție diferențiată, vor determina sinteza unor proteine caracteristice celulei specializate.

Pînă în prezent nu știm care sînt proteinele care realizează o anumită diferențiere și nici procesele intime prin care ele acționează.

O problemă corelată cu mecanismele ce declanșează și asigură diferențierea o reprezintă raportul dintre celulele susă din diferite organe (măduvă hematogenă, gonade) și celulele specializate pe care le produc. Compartimentul celulelor susă („stem") are două caracteristici esențiale și aparent contradictorii : producerea de celule diferențiate și menținerea propriei sale mase. Există două ipoteze care încearcă să rezolve contradicția :

a) ipoteza asimetriei după care o celulă susă se divide și produce două celule fiice diferite : o altă celulă susă și o celulă diferențiată ;



b) ipoteza „impulsului" (L a j t h a) : o celulă susă se divide și dă două celule diferențiate care părăsesc compartimentul stem ; acest fenomen induce (cum ?) diviziunea altei celule susă în două celule identice.

Pentru moment este greu de a răspunde satisfăcător care din cele două ipoteze este corectă.

b) **Originea și semnificația genetică a cromatinei sexuale X.** În contextul acestor date se poate discuta, mai puțin ca argument și mai mult ca o exemplificare a inactivării selective, problema originii și semnificației genetice a cromatinei sexuale X.

Întrucît cromatina X nu apare decît la mamifere se poate presupune logic că prezența ei reflectă un anumit stadiu în evoluția cromosomilor sexuali.

După Ohno (1967), acești cromosomi provin dintr-o pereche de autosomi, care în procesul evoluției s-au diferențiat morfologic și genetic, formînd cei doi cromosomi X și Y diferiți ; acest proces s-a realizat prin „specializarea" progresivă a cromosomului Y care păstrează numai genele implicate în formarea testiculelor și pierde toate (sau aproape toate) genele „nesexuale" (autosomale), devenind mult mai mic ca X. Acesta va conserva forma originală și va avea atît gene de sexualizare cît și gene autosomale (v. fig. 26). Diferențierea celor doi gonosomi a fost necesară pentru a împiedica schimbul de gene dintre X și Y în procesul meiozei și a permite conservarea pură a determinanților sexuali, specifici fiecărui cromosom. Acest proces asigură, după fecundarea ovulelor (cu X) de spermatozoizi cu X sau Y, realizarea unor zigoți cu sexe genetice distincte — XX sau XY (gonocorism).

În momentul în care la mamifere se realizează diferențele morfologice și genetice dintre X și Y, apare o inegalitate genetică între femela cu XX (și două „doze" de gene autosomale) și masculul XY (cu o singură „doză"). Această inegalitate nu se manifestă deoarece intervine un mecanism de reglare (compensare) care face ca numai un singur cromosom X să fie activ în celulele diploide, atît la femeie cît și la bărbat. Ipoteza existenței unui asemenea mecanism a fost formulată în 1961 de Mary Lyon și demonstrată convingător de numeroase cercetări. Ipoteza Lyon cuprinde trei postulate.

— În celulele somatice[1] este *activ un singur cromosom X*, restul fiind inactivați și „nedisponibili" pentru transcripție. Procesul implică probabil întregul[2] cromosom X și se însoțește de modificări ale morfologiei și timpului de sinteză al ADN-ului său ; cromosomul X inactiv este puternic condensat (vizibil în interfază sub forma corpusculului Barr — v. pag. 42) și își sintetizează ADN mai tîrziu ca X activ, la sfîrșitul fazei S a ciclului celular. Procesul de inactivare este deci un proces de heterocromatinizare (v. § 4.3.1) al cărui mecanism este pentru moment necunoscut (Lyon, 1974).

— Inactivarea se produce *timpuriu* în perioada embrionară, probabil înaintea implantării blastocistului (ziua 16) ; pînă în acest moment ambii cromosomi X sînt activi (se sintetizează *m*ARN și enzime) și deci embrionii XX și XY sînt biochimic și funcțional

[1] În ovogonii (XX) sînt activi ambii cromosomi X.

[2] Se discută posibilitatea ca porțiunea terminală a brațului scurt să rămînă activă.

diferiți unul de altul (Epstein ș.a., 1978). Odată apărută inactivarea, ea rămîne *definitivă* la toți descendenții celulei (se discută posibilitatea reactivării cromosomului X inactiv în anumite stări patologice).

— Inactivarea celor doi cromosomi, X matern (M) sau X patern (P), se face *la întîmplare*[1] *și independent* în fiecare celulă. Deci fiecare femeie normală este un „mozaic" de celule somatice, unele avînd activ X^M altele X^P. Fenotipul „mozaic" poate fi ușor evidențiat la femeile heterozigote X^NX^a pentru diferite gene anormale (albinism ocular, displazie ectodermală, deficiența în G_6PD ș.a.) care vor avea în corp zone „normale" cu X^N activ și zone „modificate" (cu X^a activ). Inițial, proporția celor două tipuri celulare este egală dar, ulterior, evoluția lor poate fi diferită și atunci unul din ele poate să predomine (așa se explică manifestările de boală la unele femei X^NX^a, care ar trebui să fie teoretic normale) (Lyon, 1970 ; Gartler, 1976 și Andina, 1979).

c) **Reglarea programată a organogenezei.** Procesele complexe ce caracterizează embriogeneza (formarea țesuturilor și organelor) sînt rezultatul unor modificări variate, secvențiale și precis coordonate. Aceasta implică intervenția unor *programe genetice care vor controla întregul proces ontogenetic*. Existența lor este evidentă, dar natura genelor care-l dețin, mecanismele de activare și modul lor de înlănțuire succesivă din ce în ce mai ordonată și mai precisă, sînt pentru moment greu de descifrat.

Există probabil un *program general* care asigură realizarea secvențială a fiecărei etape de dezvoltare ontogenetică și determină în ultimă instanță durata de viață a unui individ. El declanșează *programele principale* care comandă formarea foițelor embrionare și organelor ce derivă din ele. Urmează *programele secundare* care permit edificarea componentelor de organ și în sfîrșit *programe personale*, pentru fiecare tip de celulă. Toate aceste programe, determinate genetic, sînt foarte stabile, strict corelate și coordonate, asigurînd diferențierea din ce în ce mai specifică a celulelor.

În fața acestei construcții logice de ipoteze este firesc și loial să precizăm ce știm și ce nu știm despre ea, ce probe sau argumente o susțin. Nu știm nimic despre genele de reglare care comandă programul, deși unii le împart în „temporale" și „arhitecturale". Meca-

[1] Inactivarea la întîmplare este o regulă generală de la care însă se cunosc cîteva excepții ca de ex. : în translocațiile X/autosomi și anomaliile de structură ale cromosomului X este inactivat preferențial X normal.

nismele de activare şi înlănţuire succesivă a comenzilor genelor programatoare ar putea fi asemănătoare fenomenelor de „inducţie embrionară" sau de „reglare în cascadă".

Inducţia embrionară — reflectă interacţiunile dintre celule diferite şi/sau între celule şi mediul extern. În principiu este vorba de posibilităţile unui ţesut de a determina diferenţierea altuia. Ex. : ţesutul mezodermului cordal induce în ectodermul de deasupra sa formarea elementelor sistemului nervos central ; vezicula optică induce ectodermul adiacent să formeze cristalin. Inducţia se bazează pe proprietatea celulelor unui ţesut de a produce sub acţiunea unor gene, anumite molecule organice difuzibile (foarte probabil complexe proteice sau *m*ARN — proteine), care acţionează asupra celulelor vecine, activează anumite gene şi orientează diferenţierea într-un sens nou.

Un fenomen asemănător este reprezentat de posibilitatea unor hormoni (cortizon, androgeni, hormoni de creştere) de a induce (derepresa) activitatea unor gene, ducînd la creşterea sintezei *m*ARN şi proteinelor.

Un efect activator (derepresor) asemănător hormonilor îl pot avea şi alte substanţe. Astfel în icterul nehemolitic congenital nu se produce glucuronil-transferaza ; sinteza enzimei poate fi indusă de administrarea unor doze mici de fenobarbital la mamă, în ultimele luni de sarcină, sau la nou-născut.

Reglarea în cascadă este un fenomen de reglare secvenţială al activităţii unor operoni diferiţi. El se bazează pe proprietatea unui operon de a produce inductori sau represori care vor influenţa funcţionarea altui operon.

Un asemenea mecanism posibil este prezentat în figura 43. Operonul I elaborează un inductor care va bloca represorul operonului II determinînd punerea sa în activitate ; operonul II produce un inductor care activează aporepresorul inactiv al operonului I, care, devenind funcţional, blochează

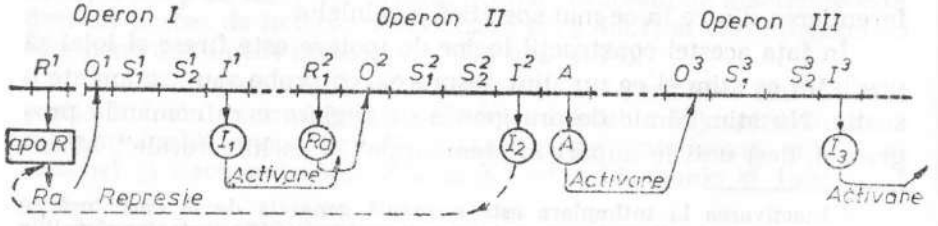


Fig. 43. Reglarea în cascadă (schemă realizată după Strickberger, 1977).

activitatea operonului I. În acelaşi timp, operonul II produce un activator care va determina intrarea în funcţie a operonului III ş.a.m.d. Se produce astfel o reglare în cascadă sau un circuit multifazat de reglare, care va avea ca efect realizarea secvenţială a unor enzime, implicate în mod corelat în procese diferite (Strickberger, 1977). Acest mecanism este numit şi „cheie-lacăt" deoarece un operon furnizează „cheia" care va deschide „lacătul" funcţionării altui operon. El pare a fi un mecanism principal în diferenţierea progresivă, programată a celulelor în cursul ontogenezei (Krone şi Wolf, 1970) dar existenţa sa nu a fost cert demonstrată.

Diferenţele fenotipice profunde dintre celulele embrionare şi celulele specializate implică expresia sau extincţia coordonată şi secvenţială a diferitelor „baterii" de gene. Funcţia lor este rezultatul derulării succesive de programe din ce în ce mai precise, în ordine bine definită. Controlul general al acestor programe este realizat prin acţiunea unor gene care joacă rolul de „macaz". Existenţa acestor gene este demonstrată la drosofilă prin faptul că mutaţiile lor schimbă direcţia „macazului" şi determină erori în alegerea programului (ex. : dezvoltarea picioarelor în locul antenelor, în cazul mutaţiei genei aristopedia) (Mounolou, 1976).

d) **Programe celulare (activitatea metabolică diferită în timp a unui tip de celulă).** Existenţa unor procese secvenţiale precis coordonate în formarea organelor (demonstrată fără dubiu de embriologie), pledează pentru existenţa unor *programe de organ*. Există însă cu certitudine şi *programe celulare* pentru că aceeaşi celulă poate traduce un mesaj în cantităţi diferite în momente variate de viaţă celulară şi pentru că în cursul ontogeniei un acelaşi tip celular poate sintetiza proteine diferite (din acelaşi grup specific). Această activitate programată este rezultatul unui control precis la nivelul transcripţiei şi/sau translaţiei.

Un prim exemplu îl reprezintă *sinteza globinei* din hemoglobinele umane ; ea este controlată de cinci gene diferite : α, β, γ, δ, ε care comandă sinteza a cinci tipuri de polipeptide, care se grupează în tetramere, alcătuite din perechi de lanţuri diferite (fig. 44). În primele trei luni de viaţă se sintetizează hemoglobinele embrionare de tip Gowers 1 şi 2 alcătuită din 4 lanţuri ε şi respectiv 2α 2ε ; deci la început (luna a II-a) funcţionează numai gene epsilon formînd Hb $Go_1=4\varepsilon$. Activitatea genei scade în luna a III-a în momentul în care se „amorsează" gena α ; ea va rămîne activă toată viaţa. Funcţia genei ε este preluată (la începutul lunii a IV-a) de gena γ şi atunci se produce Hb F=2α 2γ. Spre sfîrşitul vieţii fetale sinteza lanţurilor γ se reduce treptat pentru a dispare după luna a VI-a de la naştere. În aceeaşi măsură intră progresiv în funcţie

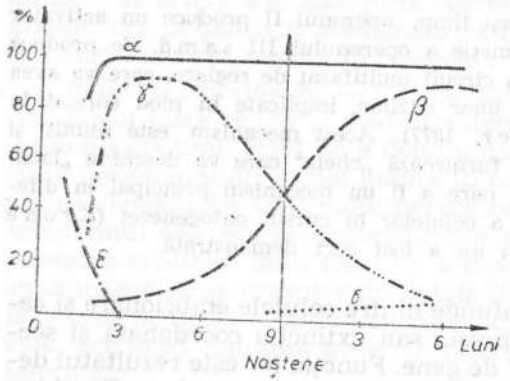


Fig. 44. Sinteza hemoglobinei în perioada prenatală și postnatală (activitatea genelor α, β, γ, δ, ε, (după J. M. Robert).

gena β, iar puțin înainte de naștere și gena δ fabricîndu-se hemoglobinele adultului: $A_1 = 2\alpha\ 2\beta$ (97—98%) și $A_2 = 2\alpha\ 2\delta$ (2—3%).

Din aceste date rezultă că sinteza celor patru tipuri de hemoglobine: Gowers F, A_1 și A_2 — care au funcții asemănătoare dar proprietăți moleculare diferite, nu este făcută la întîmplare ci din contră, precis controlată și coordonată, după tipul de diferențiere a celulei, prin intervenția unor gene ce intră sau ies succesiv din activitate.

Lacticodehidrogenaza (LDH) catalizează o etapă particulară a metabolismului glucidic: piruvat lactat. LDH este un tetramer ce rezultă prin acțiunea a două gene diferite (M și H) care produc două lanțuri polipeptidice M și H; ele se asociază în mod diferit pentru a forma cinci tipuri de izoenzime deosebite prin proprietățile electroforetice (fig. 45, a); LDH_1 (4H) migrează cel mai rapid iar LDH_5 (4M) cel mai lent.

Distribuția izoenzimelor LDH în diferite țesuturi este variată și exprimă diferențele în funcția izoenzimelor în condiții de anaerobioză: LDH_5 este mai compatibilă cu anaerobioza și permite acumularea de lactat iar LDH_1 este mai ușor inhibată de lipsa de oxigen și are o afinitate mai mare pentru lactat transformîndu-l în piruvat. Din aceste considerente mușchiul scheletic are mai ales LDH_5 iar în miocard predomină LDH_1 (fig. 45, b).

În cursul dezvoltării embrio-fetale se observă de asemenea modificări în distribuția izoenzimelor LDH.

e) Stabilitatea diferențierii celulare. O ultimă problemă la care ne vom referi o reprezintă *stabilitatea, specialitatea și durata* proceselor de diferențiere.

Spre deosebire de controlul adaptativ, reglarea programată este cel mai adesea un proces stabil, *ireversibil*, foarte specific, determinat de evasiimposibilitatea unui țesut diferențiat de a reveni complet înapoi, în stare nediferențiată. Astfel, celulele unui țesut grefate în alt țesut animal adult, își conservă specializarea.

Ireversibilitatea diferențierii se explică și prin faptul că ea se însoțește de o pierdere a capacității de diviziune, determinată de producerea unor inhibitori mitotici specifici de țesut numiți chaloni. Aceste glicoproteine, după fixare pe mebrana celulară, blochează ge-

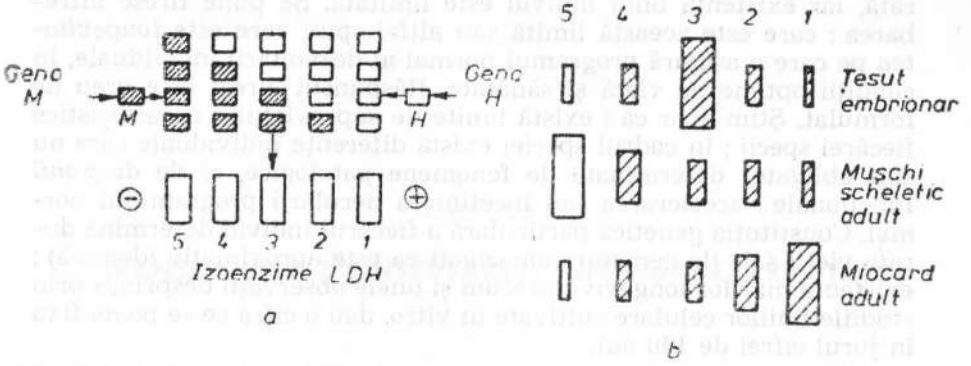


Fig. 45. Izoenzimele LDH:
a — tipuri; b — distribuție în diferite țesuturi.

nele ce controlează mitoza. Izolarea și studiul chalonilor are mare importanță deoarece ei ar putea fi folosiți în tratamentul unor tipuri de cancer.

Caracterul ireversibil al diferențierii este totuși relativ deoarece în condiții particulare se poate înregistra o *dediferențiere*, o revenire la starea inițială nediferențiată. Astfel, în culturi celulare se produce multiplicarea celulelor adulte cultivate și deseori pierderea expresiei lor fenotipice specifice.

Transplantarea nucleului dintr-o celulă specializată într-un ovul enucleat (pag. 84) se însoțește de pierderea diferențierii și multiplicarea rapidă a „zigotului" creat artificial. Fenomenul este determinat de proteinele citoplasmatice ale ovulului, căci dediferențierea nu are loc în cazul transplantării nucleului într-o celulă specializată enucleată.

În sfîrșit, evoluția celulelor canceroase (care își pierd deseori calitățile specifice de organ, devin puțin diferențiate și se multiplică activ) sau procesele de regenerare, ne arată că numeroase potențiale neexprimate sînt totdeauna prezente și astfel se poate reveni parțial la starea de nediferențiere.

Dar, toate aceste exemple sînt, așa cum am spus, situații particulare și, prin urmare, se poate afirma caracterul *stabil și specific al diferențierii*.

* * *

Programul general al dezvoltării ontogenetice a unui organism asigură desfășurarea etapelor mari ale vieții sale pînă la bătrînețe și moarte. Fiecare etapă are anumite particularități și o anumită du-

rată, iar existența unui individ este limitată. Se pune firesc întrebarea : care este această limită sau altfel spus, care este *longevitatea* pe care o asigură programul normal al dezvoltării individuale, în condiții optime de viață și sănătate. Răspunsul direct este greu de formulat. Știm doar că : există limite de supraviețuire caracteristice fiecărei specii ; în cadrul speciei există diferențe individuale care nu sînt obligator determinate de fenomene patologice, ci de *discronii* funcționale : accelerarea sau încetinirea derulării programului normal. Constituția genetică particulară a fiecărui individ determină durata vieții sale (la gemenii monozigoți ea este aproximativ identică) ; existența marilor longevivi, precum și unele observații desprinse prin studiile liniilor celulare cultivate in vitro, dau o cifră ce se poate fixa în jurul cifrei de 140 ani.

Știm prea bine de ce nu atingem cu toții această vîrstă, dar nu cunoaștem încă fenomenele complexe ce caracterizează *bătrînețea* și produc deseori precocitatea ei. Dintre numeroasele teorii avansate, există unele care fac apel din nou la programele genetice de diferite ordine și la perturbarea lor. În esență, este vorba de acumularea unor mutații somatice care modifică metabolismul unor celule (linii) într-un organ. În mod obișnuit, sistemul imunitar al organismului permite eliminarea acestor erori. Dar... „programul de diferențiere al limfocitelor noi, nu funcționează indefinit și nici identic la toate persoanele. Treptat se epuizează puțin cîte puțin limfocitele de care dispunem, capacitatea de apărare imunologică scade și efectul erorilor metabolice devine din ce în ce mai important. Este evident că funcționarea unuia sau mai multor programe de diferențiere este implicată în fenomenul de îmbătrînire, dar pentru moment mecanismele lor sînt obscure" (M o u n o l o u și V i g i e r, 1976).

CAPITOLUL 6

TRANSMITEREA (CONSERVAREA) INFORMAȚIEI EREDITARE

ADN — deține, exprimă și conservă informația ereditară. Ultima funcție (numită și autocatalitică) asigură transmiterea caracterelor genetice în succesiunea generațiilor ; fidelitatea și acuratețea cu care se realizează această transmitere, în cursul reproducerii celulelor și organismelor, determină *stabilitatea* proceselor ereditare.

Transmiterea (conservarea) informației ereditare se realizează în două mari etape : biosinteza unor molecule noi de ADN (replicare), identice cu molecula inițială și distribuția materialului genetic (dublat în interfază), prin diviziune celulară. Mecanismele ce efectuează transferul fidel de gene între o generație și alta, determină transmiterea caracterelor fenotipice ereditare. Acest proces este controlat de rigorile legilor eredității.

6.1. REPLICAREA ADN

Modelul structurii ADN — imaginat de W a t s o n și C r i c k sub forma unei molecule alcătuită din două lanțuri polinucleotidice, complementare și antiparalele — a permis formularea ipotezei corecte privind transmiterea informației ereditare prin *re(du)plicarea semiconservativă a ADN.*

6.1.1. MECANISMUL REPLICĂRII ADN

Astăzi este unanim admis că în procesul replicării, cele două catene ale ADN *se separă* și fiecare dintre ele servește drept *matriță* sau tipar pentru sinteza unei catene noi, complementare ; rezultă două molecule identice, care posedă fiecare o catenă „veche" și una nouă (firg. 46).

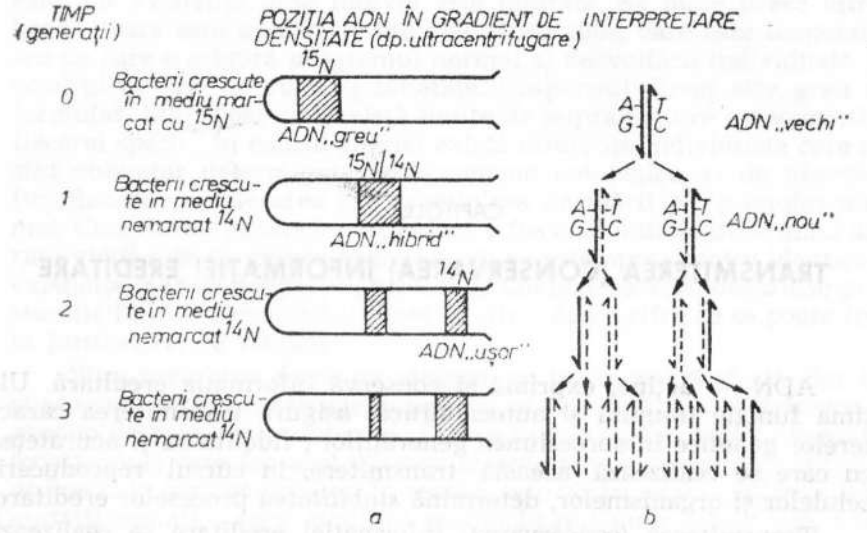


Fig. 46. Replicarea semiconservativă a ADN (experiența lui Meselsohn și Stahl, 1957).

Prima demonstrație experimentală a replicării semiconservative a fost realizată, cu eleganță și precizie, de Meselson și Stahl (1957), utilizînd un izotop radioactiv al azotului ^{15}N care se va încorpora în catenele ce se sintetizează (autoradiografie).

Autorii au cultivat bacterii *(E. coli)* într-un mediu nutritiv ce conține sub formă de clorură de amoniu izotopul radioactiv, „greu", al azotului (^{15}N). După mai multe diviziuni în acest mediu, moleculele ADN încorporează ^{15}N (în locul izotopului normal ^{14}N) și molecula de ADN marcată capătă o densitate mai mare decît ADN normal (fig. 46, a). Apoi, o parte din cultură a fost transferată într-un mediu normal cu ^{14}N ; la intervale regulate (prima, a doua, a treia generație de bacterii) ADN a fost extras și analizat, stabilindu-se prin ultracentrifugare, tipul de ADN ce-l conțin.

După prima generație de bacterii (în mediu ^{14}N), ADN extras ocupă o poziție intermediară de flotație, între ADN marcat cu izotopul greu și ADN normal ; el conține „un hibrid" $^{15}N/^{14}N$; acest ADN intermediar este alcătuit dintr-o catenă „grea" și una „ușoară". După a doua generație găsim ADN intermediar însoțit însă de o cantitate sensibil egală de ADN „ușor" (fig. 46, a) ; la a treia generație cantitatea de ADN „ușor" era de cca trei ori mai mare decît cea de ADN intermediar.

Rezultatele obținute de Meselson și Stahl (verificate ulterior și la eucariote) sînt concordante cu ipoteza mecanismului *semiconservativ* al replicării ADN (fig. 46, *b*). Ele au fost confirmate prin studiile combinate de autoradiografie și microscopie electronică (Cairns, evidențiază în cromosomul inelar al bacteriei pe cale de a se dedubla, apariția a două bucle de replicare, ce rezultă prin sinteza simultană a celor două catene noi ; figura 47, a).

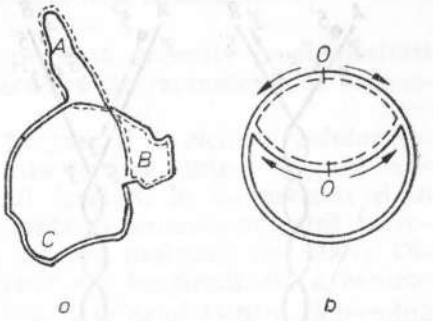


Fig. 47. Replicarea ADN la procariote :
a — schema autoradiografiei ADN la *E. coli* în cursul replicării (A și B — bucelele de ADN în formare) (Cairns, 1960) ; *b* — schema replicării bidirecționale.

În anul 1957, Kornberg a realizat *prima sinteză de ADN „in vitro"*, aducînd o dovadă decisivă în sprijinul modelului semiconservativ de replicare al ADN. El a reușit să identifice și să izoleze ADN-polimeraza, enzima care catalizează legarea dezoxiribonucleotidelor într-o catenă nouă, complementară „matriței". Kornberg, a deschis astfel epoca „sintezei artificiale a genei", aducîndu-și ulterior o contribuție remarcabilă în acest domeniu.

Mecanismul desfășurării procesului de replicare nu a fost încă complet elucidat, cercetările ultimilor ani aducînd „secvențial" noi date și completări. Vom reține etapele replicării și elementele lor de bază :

— sinteza dezoxiribonucleotidelor : $N + dR \rightarrow NdR$

— formarea dezoxiribonucleotidelor și activarea lor în prezența ATP :

$$NdR + ATP \xrightarrow{\text{kinaze}} NdRP \sim P \sim P$$

— secvențializarea și polimerizarea dezoxiribonucleotidelor.

Cele două catene ale ADN se despiralizează și apoi se desfac[1] pe o porțiune *limitată*, servind fiecare ca „matriță" pentru aranjarea nucleotidelor activate, pe bază de complementaritate (A—T ; G—C). Intervine apoi ADN-polimeraza care polimerizează nucleotidele în *direcția* $5' \rightarrow 3'$. Pe una din catene, în sensul $3' \rightarrow 5'$ (de ex. : catena A în fig. 48) sinteza va fi continuă, în timp ce pe catena

[1] Sub acțiunea unei endonucleaze, care rupe legăturile de hidrogen.

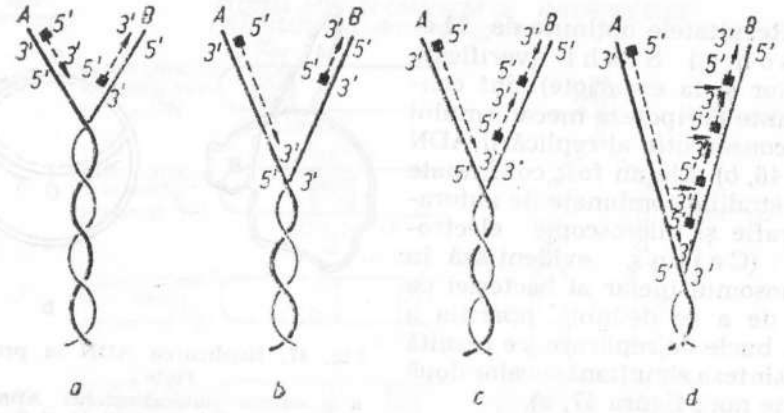


Fig. 48. Secvențializarea și polimerizarea nucleotidelor în procesul replicării ADN (după Strickberger, 1977).

complementară (B) se sintetizează discontinuu segmente scurte (1 000 nucleotide), numite și piese Okazaki, care vor fi ulterior unite prin acțiunea unei ligaze (sinteza este semidiscontinuă).

Cercetări variate au arătat că sinteza ADN începe în unul sau mai multe puncte, cu o poziție precisă, perfect definite și apoi, progresează secvențial în direcții opuse, bidirecțional (v. fig. 47, b, 49), de o parte și de alta a „situsului de inițiere". Există deci una sau mai multe unități distincte de replicare, numite *repliconi*.

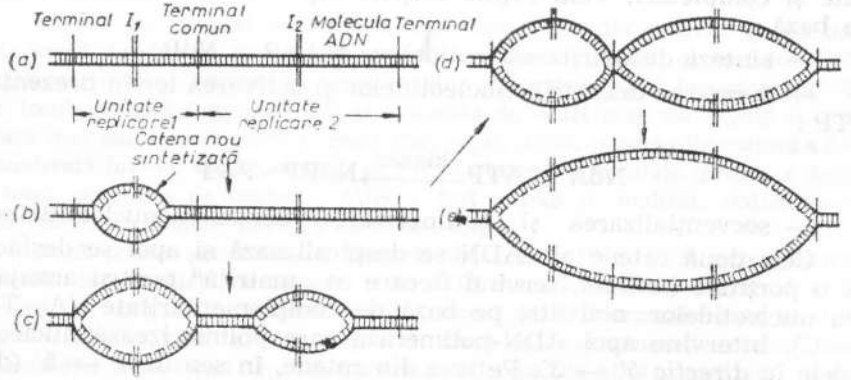


Fig. 49. Modelul replicării ADN în două unități adiacente de replicare dintr-un cromosom de eucariote (I_1 și I_2 puncte de inițiere) (după Strickberger, 1977).

Replicarea ADN la eucariote prezintă anumite particularități determinate de structura supramoleculară (în cromosomi) și organizarea sa în celulă.

— Replicarea are loc numai în *faza S a ciclului celular* (v. fig. 16). În G_1, fiecare cromosom este format dintr-o singură cromatidă, care se dublează la sfîrșitul fazei S. În G_2 precum și în prima parte a mitozei (profază, metafază), cromosomii sînt bicromatidieni (fiecare cromatidă are o singură moleculă de ADN). Diviziunea celulei (v. § 6.2.), prin scindarea longitudinală a centromerului și distribuția egală a cromatidelor în celulele fiice, determină revenirea la stadiul G_1, cu cromosomi monocromatidieni.

— *La nivel cromosomic replicarea ADN este semiconservativă*, ca și la nivel molecular. Acest lucru a fost demonstrat de Taylor (1957) prin folosirea unui precursor radioactiv, TH^3-timidina tritiată (fig. 50). Dacă în faza S se adaugă TH^3, în metafaza următoare (M_1) autoradiografia ne arată că toți cromosomii au ambele cromatide radioactive ; dacă apoi, faza S se desfășoară în absența TH^3, în metafaza M_2 fiecare cromosom are o singură cromatidă marcată.

Aceste date au fost confirmate ulterior ((Zaharov, 1972 ; Latt, 1973) cu ajutorul unui analog al timidinei numit 5-bromodezoxiuridină (BrdU). celulare pe o durată corespunzătoare efectuării a două cicluri de replicare a ADN, se constată (în M_2) o *asimetrie cromotidiană ;* o cromatidă este mai scurtă și intens colorată (cu Giemsa sau fluorocromi) cealaltă mai alungită și puțin colorată. Această asimetrie este produsă de încorporarea diferită a BrdU în ADN-ul celor două

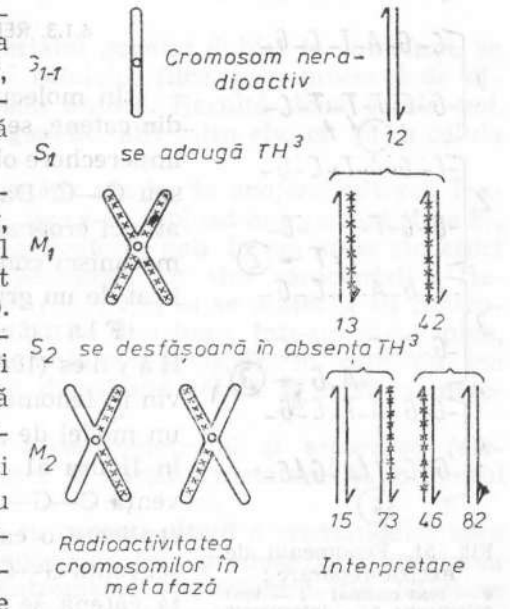


Fig. 50. Replicarea semiconservativă a cromosomilor : experiența lui Taylor (Mounolou, 1976).

cromatide (într-o singură catenă în cromatida scurtă și în amîndouă, în cea alungită). Se confirmă astfel că replicarea ADN este semiconservativă.

Prin această tehnică, se evidențiază schimburi asimetrice și egale de material genetic între cromatidele surori (SCE — de la engl. „sister chromatid exchange"); ele sînt expresia citologică a fenomenului de „crossing-over", care se produce între moleculele de ADN, în timpul replicării.

— *Un cromosom conține mai mulți repliconi* adiacenți, de lungime variabilă. Inițierea sintezei ADN în situsurile de inițiere este *asincronă*. În unele zone din cromosomi, bogate în eucromatină (benzile R pozitive), replicarea se face precoce ; în alte zone, bogate în heterocromatină (benzile R negative), replicarea este tardivă.

— Există și un *asincronism de replicare intercromosomic*, evidențiat prin autoradiografie ; cromosomii 4, 8, 13, 18, 21, unul din cromosomii X la femeie se replică tîrziu, la sfîrșitul fazei S iar cromosomii 15, 16, 19, 20, 22 se replică precoce.

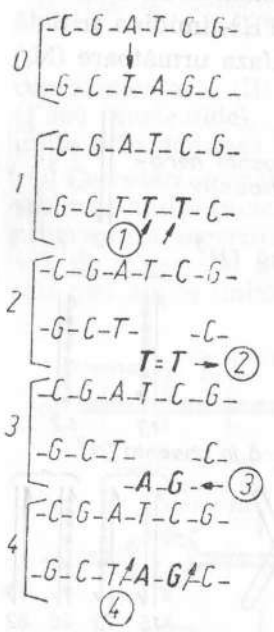


Fig. 51. Fenomenul de excizie-reparare : *0* — text normal ; *1* — text falsificat ; *2* — intervenția exonucleazei ; *3* — intervenția ADN — replicazei ; *4* — intervenția ligazei (după J. M. Robert).

6.1.3. REPLICAREA AUTOREPARABILĂ

În molecula de ADN, de regulă pe una din catene, se pot produce erori localizate de împerechere obligatorie a nucleotidelor A—T sau G—C. Dacă cealaltă catenă este intactă atunci eroarea poate fi „reparată" printr-un mecanism complex de *excizie reparare*, realizat de un grup de enzime naturale.

Flanders și apoi Hanawlat și Haynes (1968) au izolat enzimele ce intervin în fenomenul de autoreparare, imaginînd un model de „tărie și lipire". El este descris în figura 51. Pe o catenă „matriță" cu secvența C—G—A—T—C—G se va forma prin replicare o catenă nouă, complementară, cu secvența G—C—T—A—G—C. Dacă în această catenă se produce (de ex. prin iradiere) o eroare de replicare : G—C—T—T—T—C, atunci molecula ADN ce se formează prin

unirea catenei vechi cu cea nouă, va fi stereochimic deformată. Eroarea poate fi corectată prin intervenția enzimelor de reparare : una din ele (endonuclează) taie dimerul anormal T=T, pe care apoi o altă enzimă (exonuclează) îl elimină ; intervine apoi o ADN replicază care reface secvența normală și în sfîrșit o ligază reintroduce această secvență la locul ei normal în catena astfel reparată.

6.1.4. INHIBIȚIA REPLICĂRII

Unele medicamente utilizate în tratamentul cancerului acționează prin blocarea replicării ADN. Astfel *actinomicina D* formează complexe cu guanina și blochează, la nivelul acestei baze, funcția de matriță a catenei respective. *Sarcomicina* inhibă acțiunea ADN polimerazei iar *mitomicina C* stabilește cu ADN legături covalente care inhibă replicarea noilor catene.

6.2. TRANSMITEREA (DISTRIBUȚIA) MATERIALULUI GENETIC PRIN DIVIZIUNE (MITOZA) DE LA O CELULĂ LA ALTA

În celulele somatice, materialul genetic dublat în interfază, se distribuie în *mod egal și total* celulelor fiice, prin procesul de diviziune celulară ecvațională sau mitoză. Rezultă două *celule noi, identice* din punct de vedere genetic, atît între ele, cît și cu celula („mamă") din care provin.

Distribuția materialului genetic are loc în *anafaza* mitozei. Înaintea acestei etape, cromosomii care s-au replicat în interfază (faza S), (fig. 52, *a* și *b*), devin vizibili în *profază*, sub forma unor structuri bicromatidiene (numărul și morfologia lor sînt caracteristice fiecărei specii) ; apoi, în *metafază* (fig. 52, *c*) ei se atașează cu centromerul lor la filamentele fusului de diviziune, într-un sigur plan, la ecuatorul celulei. Urmează *anafaza* (fig. 52, *d*), în care au loc două „evenimente" ce asigură distribuția *totală și egală* a materialului genetic :

— *clivarea longitudinală* a centrometrului și *separarea* (disjuncția) cromatidelor (se produce la sfîrșitul metafazei și începutul anafazei) ;

— *migrarea simultană și cu aceeași viteză* a cromatidelor spre polii fusului de diviziune (deplasarea este produsă prin scurtarea fibrelor ce unesc polul cu centromerul). În *telofază* (fig. 52, *e*) se reconstituie cei doi nuclei și, prin citokineză, rezultă două celule „fiice" care au același set cromosomic și deci aceeași informație genetică ; ele vor fi identice între ele și identice cu celula „mamă".

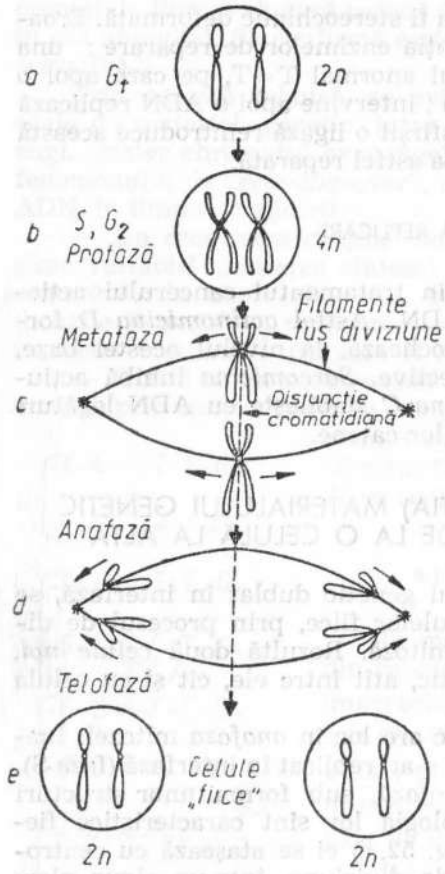


Fig. 52. Schema evenimentelor genetice din cursul mitozei.

Mitoza este un proces deosebit de riguros și perfect reglat, realizînd distribuția egală și totală a materialului genetic. Uneori se produc totuși *erori* de distribuție și apar la celulele fiice anomalii cromosomice. Se descriu trei tipuri de accidente (fig. 53) :

— *nedisjuncția cromatidiană* (fig. 53, a) sau neclivarea centromerului în anafază, urmată de migrarea cromatidelor spre același pol al celulei ; una din celulele care rezultă va avea un cromosom în plus ($2n+1$) și trei cromosomi identici (trisomie) iar cealaltă un cromosom în minus ($2n—1$) și un singur cromosom dintr-o pereche (monosomie) ;

— *întîrzierea anafazică* a unei cromatide (fig. 53, b) care, în momentul formării membranei nucleare în jurul seturilor de cromosomi de la cei doi poli, va fi exclusă din nucleu ; una din celulele fiice va fi normală iar cealaltă va avea o monosomie ($2n—1$) ;

— *clivarea transversală* a centromerului (fig. 54, *b*) produce cromosomi de aspect metacentric, alcătuiți numai din brațe scurte (isocromosom *p*) sau lungi (isocromosom *q*).

În urma acestor accidente una sau ambele celule fiice rezultate din diviziune vor avea anomalii ale numărului sau structurii cromosomilor. Soarta celulelor depinde în primul rînd de *tipul anomaliei*, care va influența direct viabilitatea și capacitatea de reproducere a celulei. Dacă acești parametri sînt puternic afectați, atunci anomalia cromosomică poate fi letală pentru celulă, dar fără efecte importante asupra organismului. Dacă celulele supraviețuiesc și se

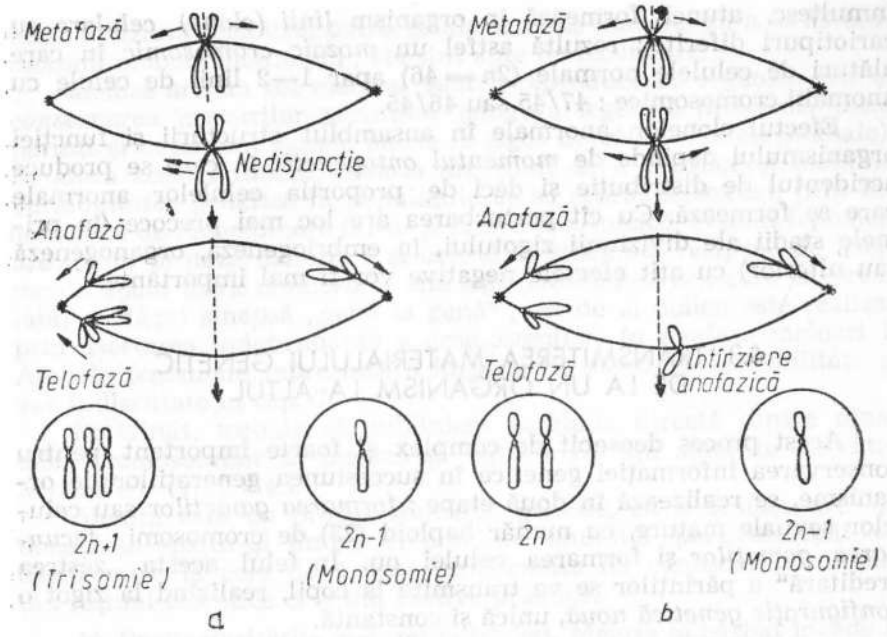


Fig. 53. Erori ale distribuției materialului genetic :
a — nedisjuncție cromatidiană ; *b* — întîrziere anafazică.

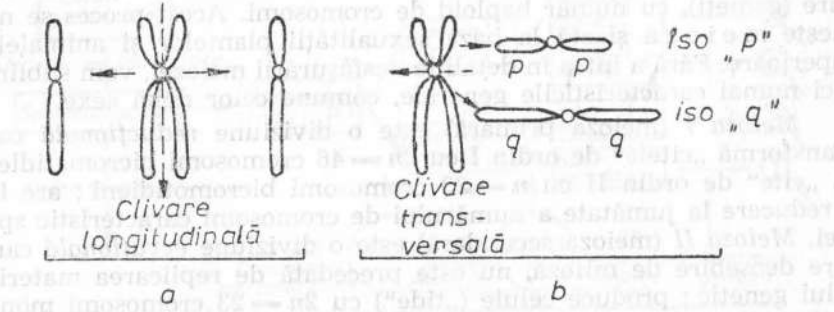


Fig. 54. Diviziunea normală a centromerului (a) și diviziunea anormală, transversală (b) prin care se formează isocromosomii (iso).

înmulțesc, atunci formează în organism *linii (clone) celulare* cu cariotipuri diferite ; rezultă astfel un *mozaic cromosomic* în care alături de celulele normale ($2n = 46$) apar 1—2 linii de celule cu anomalii cromosomice : 47/45 sau 46/45.

Efectul clonelor anormale în ansamblul structurii și funcției organismului depinde de *momentul ontogenetic* în care se produce accidentul de distribuție și deci de proporția celulelor anormale care se formează. Cu cît perturbarea are loc mai precoce (în primele stadii ale diviziunii zigotului, în embriogeneză, organogeneză sau ulterior) cu atît efectele negative vor fi mai importante.

6.3. TRANSMITEREA MATERIALULUI GENETIC DE LA UN ORGANISM LA ALTUL

Acest proces deosebit de complex și foarte important pentru conservarea informației genetice în succesiunea generațiilor de organisme, se realizează în două etape : *formarea gameților* sau celulelor sexuale mature, cu număr haploid (23) de cromosomi ; *fecundarea gameților* și formarea celulei ou. În felul acesta „zestrea ereditară" a părinților se va transmite la copil, realizînd la zigot o *configurație genetică nouă*, unică și constantă.

6.3.1. FORMAREA GAMEȚILOR (GAMETOGENEZA)

a) **Caracteristici generale.** Gametogeneza are loc în gonade — testicule sau ovare — printr-un proces complex, în care după două diviziuni succesive ale nucleului se formează celulele sexuale mature (gameți), cu număr haploid de cromosomi. Acest proces se numește m e i o z ă și stă la baza sexualității plantelor și animalelor superioare. Fără a intra în detaliile desfășurării meiozei, vom sublinia aici numai caracteristicile generale, comune celor două sexe.

Meioza I (meioza primară) este o diviziune *reducțională* care transformă „citele" de ordin I cu $2n = 46$ cromosomi bicromatidieni în „cite" de ordin II cu $n = 23$ cromosomi bicromotidieni ; are loc o *reducere* la jumătate a numărului de cromosomi caracteristic speciei. *Meioza II* (meioza secundară) este o diviziune *ecvațională* care, spre deosebire de mitoză, nu este precedată de replicarea materialului genetic ; produce celule („tide") cu $2n = 23$ cromosomi monocromatidieni. În felul acesta dintr-o celulă sexuală tînără (spermatocit I sau ovocit I) cu $2n$ cromosomi bicromatidieni, rezultă prin cele

două diviziuni meiotice, patru celule sexuale mature, cu $n = 23$ cromosomi monocromatidieni ; ele sînt apte de fecundare.

Meioza are un rol esențial pentru reproducerea organismelor și *conservarea* însușirilor părinților (singura legătură materială între părinți și copii sînt genele aduse la zigot de către celulele sexuale). În afara acestei funcții, meioza are rolul de a produce și menține *variabilitatea genetică* în populațiile ce se reproduc sexuat, prin fenomenele de *recombinare intra- și intercromosomică*. Primul fenomen are loc în profaza meiozei I și constă în schimbul reciproc de fragmente *egale* între cromosomi omologi (crossing-over), care în prealabil au făcut sinapsă „genă la genă" ; cel de al doilea este realizat prin asortarea independentă a cromosomilor, în anafaza meiozei I. Ambele fenomene reprezintă o importantă *sursă de variabilitate* și vor fi discutate în cap. 7.

În sfîrșit, trebuie să subliniem corelația directă dintre dinamica cromosomilor în meioză și legile eredității stabilite de către M e n d e l (v. § 6.4.).

Meioza este un proces controlat genetic, cu o desfășurare ordonată în spațiu și timp ; el prezintă anumite particularități de desfășurare la cele două sexe, importante de cunoscut nu numai din rațiuni teoretice ci și din motive practice.

b) **Particularitățile meiozei la bărbat.** Meioza la bărbat începe la *pubertate* și se *desfășoară continuu* pînă la bătrînețe. O spermatogonie va produce, prin cele două diviziuni meiotice, I și II, *patru spermatozoizi* cu număr haploid de cromosomi (fig. 55) ; din punctul de vedere al cromosomilor sexuali ei vor fi de *două feluri*, unii cu X și alții cu Y. Cromosomii X și Y *conțin fiecare un anumit*

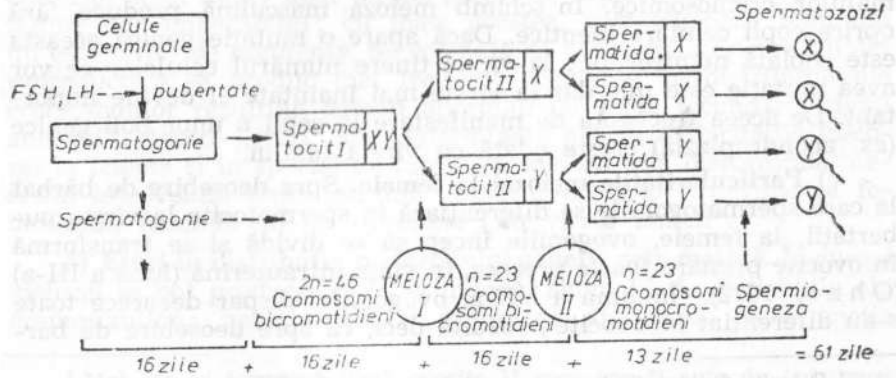


Fig. 55. Etapele principale ale desfășurării meiozei la bărbat.

tip de gene de sexualizare. În profaza meiozei I ei se unesc „cap la cap", prin brațele scurte (și nu „margine de margine", ca autosomii); această configurație împiedică schimbul de gene dintre X și Y și, deci, păstrarea unui singur tip de determinanți sexuali, fie masculini pe Y, fie feminini pe X. Acest fenomen permite realizarea gonocorismului (sexe distincte pe indivizi diferiți).

Etapele care formează gametogeneza masculină durează în medie 16 zile; s-a calculat (Heller și Clermont, 1964) că în 61 de zile se formează o populație spermatozoidală. Meioza la bărbat este deci un *proces rapid* iar bărbatul este întotdeauna „tînăr" prin celulele sale sexuale. În plus, meioza este un proces *intens* deoarece asigură formarea unui număr imens de spermatozoizi (circa 70 de milioane într-un ml de spermă). Ținînd cont de faptul că numai un singur spermatozoid este fecundant, am putea aprecia că gametogeneza masculină este „neeconomică" și prin aceasta, lipsită de sens biologic. În realitate, numărul enorm de spermatozoizi realizează o populație considerabilă (statistic practic infinită) în care șansele de realizare a unui fenomen sînt teoretic egale cu cele de realizare ale fenomenului contrar. Spre ex.: șansele unui spermatozoid cu X de a fecunda un ovul X și a da un zigot XX sînt egale cu șansele unui spermatozoid cu Y de a se uni cu un ovul X și a forma un ou XY. În felul acesta *proporția sexelor la naștere este aproape 1 : 1.*

Studiile efectuate asupra timpului și ritmului desfășurării meiozei masculine au evidențiat că acest proces este *autoreglabil*, căci odată declanșat se autoîntreține ritmic, fără intervenția unor stimuli externi[1]. Această desfășurare ritmică și regulată asigură o deplină siguranță procesului de distribuție al cromosomilor. Creșterea vîrstei tatălui nu produce o creștere a frecvenței erorilor și deci a anomaliilor cromosomice. În schimb meioza masculină produce fără oprire copii celulare identice. Dacă apare o mutație genică aceasta este copiată neîntrerupt: la vîrste tinere numărul celulelor ce vor avea mutație este mic dar la vîrste mai înaintate el devine important. De aceea frecvența de manifestare la copii a unor boli genice (ex. acondroplazia) crește odată cu vîrsta tatălui.

c) **Particularitățile meiozei la femeie.** Spre deosebire de bărbat la care spermatogoniile se diferențiază în spermatocite la vîrsta pubertății, la femeie, ovogoniile încep să se dividă și se transformă în ovocite primare *foarte precoce*, în viața intrauterină (luna a III-a) (Ohno, 1972). În luna a VII-a, ovogoniile dispar deoarece toate s-au diferențiat în ovocite; rezultă deci, că spre deosebire de bărbat la care spermatogoniile se produc continuu pînă la bătrînețe, „capitalul" de ovogonii al ovarului este limitat (circa 300 000).

Ovocitele primare au de asemenea cîteva particularități ce le deosebesc de spermatocite: sînt mai mari, se înconjoară cu celule foliculare, formînd foliculii primordiali, au nucleu excentric și încep imediat meioza I, dar nu depășesc stadiul de diploten al profazei. După acest stadiu, meioza se oprește și ovocitele trec într-o „fază de așteptare" numită dictioten. Ele rămîn în această fază mulți ani, pînă la ovulație (meioza este deci *discontinuă).*

După naștere, ovocitele devin încet și progresiv mai mari iar în jurul lor se formează mai multe straturi de celule foliculare. După pubertate, sub acțiunea FSH hipofizar, cîteva ovocite își încep lunar maturarea; meioza se reia, trece prin metafaza și anafaza I iar după telofază se formează două *celule haploide inegale* (datorită poziției excentrice a nucleului): ovocitul II (care preia aproape întreaga masă citoplasmatică a ovocitului I) și primul globul polar (foarte mic). De obicei, un singur ovocit se maturează complet (sub acțiunea FSH și LH) și va fi expulzat după ovulație[1].

Ovocitul II și globulul polar trec în trompele uterine unde încep meioza II; pentru ovocit ea nu se va termina decît dacă se produce fecundarea. Atunci are loc expulzia celui de al doilea globul polar.

La femeie, prin meioză, dintr-un ovocit I rezultă *o singură celulă sexuală matură*, aptă de fecundare (și trei globule polare). Toate ovocitele vor poseda un cromosom X. Întrucît reluarea meiozei ovocitelor I, după pubertate se face cu ritmul de un ovocit pe lună, rezultă că la femeie gametogeneza este *puțin intensă*: în cursul perioadei reproductive se maturează numai 300—400 ovocite. Din acest motiv apar puține „erori de copiere" (se produc copii puține dar impecabile); cu toate acestea, gametogeneza feminină nu este ferită de *accidente*. Se constată că odată cu creșterea vîrstei reproductive se produc mai frecvent accidente de distribuție ale cromosomilor rezultînd gameți anormali iar după fecundare, zigoți anormali. Aceste „erori" sînt determinate de particularitățile meiozei la femeie și în special de faptul că meioza este discontinuă, necesită intervenția unor „stimuli" externi (FSH și LH, ruperea foliculului, fecundarea) iar ovocitele „au vîrsta femeii".

d) **Erori în distribuția materialului genetic prin meioză.** În cursul meiozei se pot produce, ca și în mitoză, anomalii de distribuție ale cromosomilor: nedisjuncție și întîrziere anafazică. Nedisjuncția

[1] Diferiți factori (ischemie, testicul necoborît congenital, temperatură ridicată) pot perturba gametogeneza, reducîndu-i eficiența.

[1] Mai rar se formează două ovocite II care vor fi apte de fertilizare, producînd o sarcină gemelară (gemeni dizigoți).

poate avea loc în meioza I (fig. 56, *b*) cînd ambii cromosomi omologi trec în aceeaşi celulă (nedisjuncţie cromosomică), sau în meioza II (fig. 56, *c*) atunci cînd nu are loc clivarea centromerului şi cele două cromatide nu se separă şi migrează împreună (nedisjuncţie cromatidiană). Prin ambele mecanisme rezultă *gameţi cu anomalii cromosomice* (disomici sau nulisomici) care, după fecundare, vor da zigoţi anormali.

Întîrzierea anafazică a unui cromosom sau cromatidă se produce în urma separării anafazice precoce a celor două elemente, urmată de întîrzierea unuia la ecuatorul celulei şi pierderea sa din nucleu în momentul citokinezei.

O altă anomalie ce apare în cursul meiozei este rezultatul neseparării celulelor fiice după diviziune ; rezultă gameţi diploizi ($2n$) care după fecundare cu gameţii normali (N) vor forma zigoţi triploizi ($3n$).

Erorile de distribuţie ale materialului genetic în meioză determină în ultimă instanţă tulburări de reproducere (sterilitate — prin blocarea meiozei ; avort spontan, nou-născut mort sau malformat — prin formarea de gameţi anormali). În cazul sterilităţii şi infertilităţii, studiul meiozei la bărbat (după biopsie gonadală) este deosebit de important pentru diagnostic şi prognostic.

6.3.2. FECUNDAREA

Prin fecundare se înţelege unirea celor doi gameţi — ovulul şi spermatozoidul — şi formarea zigotului (celula ou). Fecundarea este „actul final" al procesului de reproducere, care implică un ansamblu de caractere morfofuncţionale şi psihocomportamentale care contribuie la formarea gameţilor, unirea lor şi apariţia unui organism nou. Fecundarea este un fenomen complex, cu anumite caracteristici ; dintre acestea vom reţine, pentru cadrul discuţiei noastre, faptul că la om fecundarea este *monospermică* şi vom detalia evenimentele genetice care au loc în cursul fecundării.

În primul rînd, prin fuziunea celor doi gameţi haploizi ($n = 23$) *se reface numărul diploid* de cromosomi, caracteristic speciei ($2n = 46$). Începînd cu zigotul toate celulele somatice vor avea cromosomii în perechi de omologi identici ca morfologie şi structură genică dar diferiţi ca origine. În momentul formării zigotului „zestrea" ereditară a celor doi părinţi (reprezentată de genele din cromosomii gameţilor) se organizează într-o structură *nouă, total diferită* de cea a părinţilor, *unică* (irepetabilă) şi constantă. Ea determină *individualitatea genetică* a organismului.

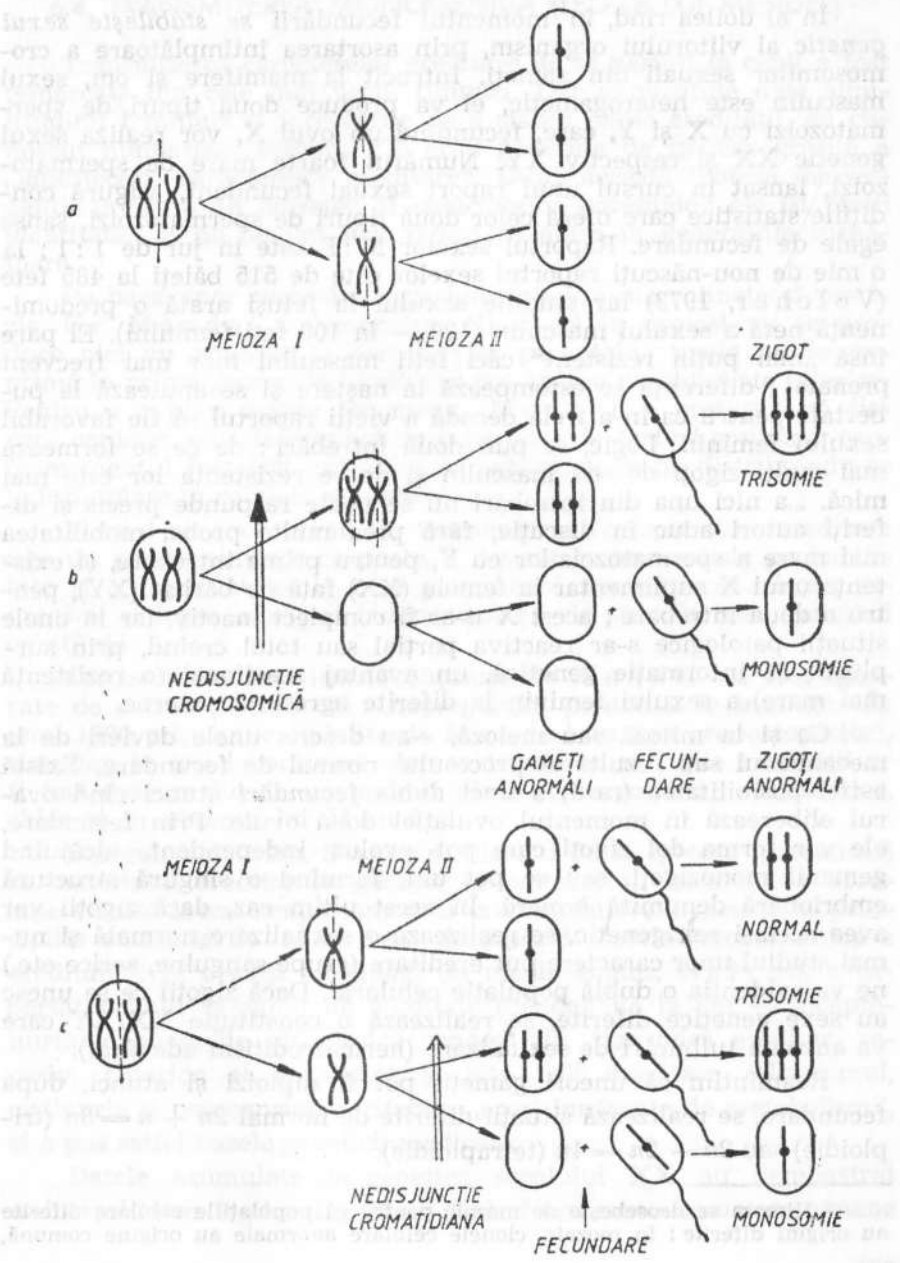


Fig. 56. Meioza normală (a), nedisjuncţia cromosomică (b) din meioza I şi cromatidiană (c) din meioza II

În al doilea rînd, în momentul fecundării *se stabileşte sexul genetic* al viitorului organism, prin asortarea întîmplătoare a cromosomilor sexuali din gameţi. Întrucît la mamifere şi om, sexul masculin este heterogametic, el va produce două tipuri de spermatozoizi cu X şi Y, care, fecundînd un ovul X, vor realiza sexul genetic XX şi respectiv XY. Numărul foarte mare de spermatozoizi, lansat în cursul unui raport sexual fecundant, asigură condiţiile statistice care oferă celor două tipuri de spermatozoizi, şanse egale de fecundare. Raportul sexelor M : F este în jur de 1 : 1 ; la o mie de nou-născuţi raportul sexelor este de 515 băieţi la 485 fete (V o l c h e r, 1973) iar studiile sexului la fetuşi arată o predominenţă netă a sexului masculin (120 — la 100 feţi feminini). El pare însă „mai puţin rezistent" căci feţii masculini mor mai frecvent prenatal ; diferenţa se estompează la naştere şi se anulează la pubertate pentru ca în a treia decadă a vieţii raportul să fie favorabil sexului feminin. Logic, se pun două întrebări : de ce se formează mai mulţi zigoţi de sex masculin şi de ce rezistenţa lor este mai mică. La nici una din întrebări nu se poate răspunde precis şi diferiţi autori aduc în discuţie, fără prea multe probe, mobilitatea mai mare a spermatozoizilor cu Y, pentru prima întrebare, şi existenţa unui X suplimentar la femeie (XX) faţă de bărbat (XY), pentru a doua întrebare ; acest X n-ar fi complect inactiv, iar în unele situaţii patologice s-ar reactiva parţial sau total creînd, prin surplusul de informaţie genetică, un avantaj reacţional (o rezistenţă mai mare) a sexului feminin la diferite agresiuni externe.

Ca şi la mitoză sau meioză, s-au descris unele devieri de la mecanismul sau rezultatul procesului normal de fecundare. Există astfel posibilitatea (rară) a unei *duble fecundări* atunci cînd ovarul eliberează în momentul ovulaţiei două ovule. Prin fecundare, ele vor forma doi zigoţi care pot evolua independent, alcătuind gemenii monozigoţi, sau se pot uni, formînd o singură structură embrionară denumită *himeră*. În acest ultim caz, dacă zigoţii vor avea acelaşi sex genetic, se realizează o sexualizare normală şi numai studiul unor caractere pur ereditare (grupe sanguine, serice etc.) ne va evidenţia o dublă populaţie celulară[1]. Dacă zigoţii ce se unesc au sexe genetice diferite, se realizează o constituţie XX/XY care va antrena tulburări de sexualizare (hermafroditism adevărat).

Reamintim că uneori gameţii pot fi diploizi şi atunci, după fecundare, se realizează situaţii diferite de normal $2n + n = 3n$ (triploidie) sau $2n + 2n = 4n$ (tetraploidie).

[1] Himera se deosebeşte de mozaic pentru că populaţiile celulare diferite au origini diferite : în mozaic, clonele celulare anormale au origine comună,

6.4. TRANSMITEREA MONOGENICĂ (LEGILE LUI MENDEL)

Transmiterea caracterelor ereditare de la părinţi la copii a fost remarcată din cele mai vechi timpuri. Dar explicaţiile date similitudinii familiale şi încercările de a stabili legile eredităţii, au cunoscut numeroase eşecuri. Ele erau generate de ipoteza greşită a „amestecării caracterelor ereditare". După această ipoteză descendenţii prezintă un amestec al caracterelor parentale ; ele îşi pierd identitatea şi nu se vor mai regăsi ca atare în generaţiile următoare.

Pe baza unor cercetări experimentale, de mare fineţe şi precizie, G r. M e n d e l a demonstrat (1865) că la urmaşi nu se produce nici un amestec al caracterelor parentale ; unele nu se exprimă în prima generaţie filială dar pot apărea neschimbate ulterior. Pentru a explica aceste fenomene, M e n d e l a presupus că *fiecare caracter este determinat de o pereche de factori ereditari*, care în momentul formării gameţilor se separă, segregă, distribuindu-se la întîmplare în celulele sexuale.

M e n d e l a observat că, transmiterea caracterelor ereditare este un proces statistic ce poate fi descris în termeni de probabilitate şi a formulat legile care guvernează acest proces : *legea segregării şi legea asortării independente ;* ele stau la baza geneticii ca ştiinţă.

Cercetările şi rezultatele obţinute de M e n d e l au fost ignorate de contemporanii săi „nepregătiţi" pentru a le înţelege. În anul 1900 principiile stabilite de M e n d e l au fost „redescoperite", simultan în trei laboratoare, demonstrîndu-se că legile eredităţii ar fi fost descoperite, la un anumit nivel al dezvoltării cunoştinţelor, chiar şi în absenţa lui M e n d e l.

Doi ani mai tîrziu, S u t t o n, plecînd de la ipoteza (plauzibilă) că materialul ereditar se găseşte în cromosomi, stabileşte o corelaţie strînsă între comportamentul cromosomilor în meioză şi principiile enunţate de M e n d e l, formulînd „teoria cromosomică a eredităţii". În acelaşi an (1902) un medic englez, G a r r o d, a raportat primul exemplu de ereditate mendeliană la om — alcaptonuria, o anomalie biochimică congenitală, transmisă ereditar, recesiv. Ulterior el a studiat şi alte boli ereditare (albinismul, cistinuria şi pentozuria), veritabile „erori înnăscute de metabolism", şi a pus astfel bazele geneticii medicale.

Datele acumulate de genetica secolului XX au demonstrat *universalitatea* legilor lui M e n d e l. Numeroase caractere umane

normale sau anormale, determinate monogenic, se transmit în concordanță cu aceste legi. „Dacă Mendel ar fi trăit în epoca noastră, i-ar fi fost probabil mult mai ușor să descopere legile geneticii studiind ereditatea familiilor umane" (Ch. Salmon, 1973).

Dezvoltarea geneticii moleculare a modificat în mare măsură „mendelismul" mai ales prin înțelegerea modului de exprimare a genei și a interacțiunilor complexe pe care le stabilește. „Nu este vorba de o răsturnare a principiilor care guvernează transmiterea, ci numai de o dezvoltare a lor" (Hull, 1978).

6.4.1. PRIMA LEGE A LUI MENDEL : LEGEA SEGREGĂRII

Prima lege a lui Mendel sau legea segregării[1] a fost stabilită și poate fi demonstrată prin urmărirea rezultatelor încrucișărilor între indivizi care diferă printr-un singur caracter (monohibridare).

Exemplul 1 : căsătoria dintre un gustător și un negustător. După abilitatea de a simți gustul amar al feniltiocarbamidei (PTC) sau al feniltioureei, circa 70% din populație este alcătuită din „gustători" și 30% din „negustători". Din căsătoria unui gustător cu un negustător (generația P sau parentală) rezultă în F_1 (prima generație filială) numai descendenți gustători (100%) ; încrucișarea lor va produce în F_2 atît gustători cît și negustători. Caracterul parental gustător care se manifestă în F_1 și F_2 este *dominant* iar cel negustător, care apare numai în F_2 se numește *recesiv*. Cumulînd mai multe observații familiale și calculînd proporția celor două fenotipuri, se obține un rezultat egal sau vecin cu 3 : 1.

Cei care posedă caracterul recesiv negustător, prin încrucișare cu indivizi asemănători lor vor da numai descendenți negustători. În schimb, din încrucișarea gustătorilor din F_2 cu negustători[2] rezultă, în circa $^1/_3$ din cazuri, numai gustători iar în restul de $^2/_3$ apar în proporții egale gustători și negustători ; acest lucru ne arată că deși fenotipic gustătorii din F_2 sînt identici, genotipic ei sînt diferiți. Ținînd cont de această diferență și de raporturile procentuale, rezultă că indivizii din F_2 aparțin fenotipic la două categorii, în proporție de 3 : 1, iar genotipic ei alcătuiesc trei grupe, în raport de 1 : 2 : 1.

[1] Se mai numește legea disjuncției caracterelor parentale sau legea purității gameților.

[2] Negustătorul este asimilat tipului parental și atunci încrucișarea F_2 (sau F_1)×P se numește retroîncrucișare.

Exemplul 2 : căsătoria dintre persoane cu grupul sanguin M și N.

Sistemul de grup sanguin M și N descoperit de Landsteiner și Levine este determinat de prezența antigenelor M și respectiv N pe suprafața hematiilor. Există trei fenotipuri : M, N și MN.

Studiile efectuate pe numeroase familii, arată că doi părinți ambii M sau N, vor avea copii identici lor, M și respectiv N. Dacă părinții sînt M și N atunci toți descendenții vor fi MN. Din căsătoria lor (MN×MN) vor rezulta trei tipuri de urmași M : MN : N în proporție 1 : 2 : 1. În sfîrșit, descendenții căsătoriilor MN×M sau MN×N vor fi în proporții aproximativ egale (1 : 1) MN și respectiv M (sau N). Spre deosebire de exemplul 1, în care unul din caractere (gustător) era dominant, manifestîndu-se în P, F_1 și F_2, iar celălalt (negustător) era recesiv și prezent în P și F_2, în cazul sistemului grupal M și N, ambele caractere se manifestă fenotipic (MN) în F_1 și la $^1/_2$ din F_2 ; ele sînt *codominante*.

Pe baza acestor exemple se poate realiza un model general valabil al transmiterii caracterelor în monohibridări. El va fi interpretat în spiritul gîndirii mendeliene, folosind însă noțiunile și cunoștințele acumulate ulterior de genetica clasică și în special cele despre cromosomi și dinamica lor în meioză.

În monohibridare, persoanele se deosebesc printr-un singur caracter, sau mai exact, printr-un cuplu de caractere alternante sau contrastante : gustător-negustător : M-N.

Mendel, a presupus că orice individ rezultat prin unirea celor două tipuri de gameți parentali, primește material genetic de la ambii părinți. De aceea, fiecare caracter este determinat *de o pereche* de „factori ereditari" (termenul aparține lui Mendel) sau gene alele (ce ocupă același locus în cromosomii omologi).

Organismele din generația parentală (P) sînt „pure" din punct de vedere genetic, au genele alele identice, sînt *homozigote :* A/A și a/a (exemplu 1) sau A^1/A^1 și A^2/A^2 (exemplul 2) (tab. 3). În meioză primară (anafaza I) *genele alele segregă* și gameții (haploizi) conțin un singur „factor ereditar" sau genă : (A) și (a) sau (A^1) și (A^2)* Prin fecundarea lor, rezultă un zigot (diploid) în care factorii ereditari materni și paterni *se asociază* alcătuind genotipul A/a sau A^1/A^2 al descendenților F_1. *Ambii părinți contribuie în mod egal la ereditarea copiilor* (tab. 3).

* Homozigoții formează un singur tip de gameți, sînt deci homogametici.

Tabelul 3

Monohibridarea și legea I a lui MENDEL

Generație	Fenotipuri		Genotipuri			
P	A × a		A/A (A)	×	a/a (a)	homozigoți gameți
F_1	A	100%	A/a			heterozigoți
încrucișare indivizi F_1	A × A		A/a (A) și (a)	×	A/a (A) și (a)	gameți
F_2	A	75%	A/A			25%
			A/a			50%
	a	25%	a/a			25%
Retroîncrucișare $F_1 \times P_{(recesiv)}$	$A_{(F_1)}$ × a		A/a (A) și (a)	×	a/a (a)	gameți
	A	50%	A/a			
	a	50%	a/a			
Retroîncrucișare $F_2 \times P_{(recesiv)}$	$(1/3)A_{(F_2)}$ × a		A/a (A)	×	a/a (a)	gameți
	A	100%	A/a			
	$(2/3)A_{(F_2)}$ × a		A/a (A) și (a)	×	a/a (a)	gameți
	A	50%	A/a			
	a	50%	a/a			

Descendenții din F_1 au gene alele diferite, *sînt heterozigoți.* Întrucît au un genotip identic (A/a sau A^1/A^2) *toți indivizii (hibrizi) din prima generație filială sînt fenotipic identici, uniformi.*

Expresia fenotipică a celor două alele este diferită : uneori (exemplul 1) se manifestă fenotipic numai una din gene (A) care va fi dominantă față de alela ei *recesivă* (a) ; fenotipul heterozigotului va fi asemănător cu unul din părinți. Alteori (exemplul 2) ambele gene se manifestă împreună, *sînt codominante,* realizînd un fenotip intermediar între cei doi părinți. În ambele situații descendenții din F_1 sînt *uniformi ;* aceasta este o regulă generală denumită *„principiul uniformității în F_1"* (după unii este „prima" lege a lui M e n d e l) : cînd se încrucișează indivizi homozigoți („puri") ce diferă printr-un caracter particular, descendenții lor (F_1) sînt uniformi (independent de sensul încrucișării).

Să analizăm acum încrucișările dintre indivizii din generația F_1 care dau urmași F_2. În exemplul 1 se obțin fenotipic două tipuri de urmași, în proporție de 3 : 1 ; în exemplul 2 rezultă trei tipuri,

în proporție de 1 : 2 : 1. Unii din ei se aseamănă cu fenotipul dominant din P și/sau F_1, iar alții cu fenotipul recesiv din P. În exemplul 1 se observă că alături de caracterul dominant, în F_2 reapare caracterul parental recesiv, care nu s-a exprimat în prima generație filială, deși gena corespunzătoare (a) era prezentă (A/a). Rezultă că *factorii ereditari sau genele care determină caracterul recesiv își mențin neschimbată identitatea lor,* chiar dacă nu se manifestă fenotipic în F_1. Ele nu se „contaminează", nu se amestecă (așa cum se credea înainte de Mendel), rămîn neschimbate, constante și riguros „pure". Gena recesivă devine manifestă în momentul în care (în F_2) se realizează starea homozigotă (aa). „Un caracter recesiv circulă de-a lungul generațiilor ca un rîu subteran, care reapare din timp în timp, atunci cînd se produce confluența a două din brațele sale (P h. S e n t i s).

Prin studiul descendenților F_3 (sau prin retroîncrucișare $F_2 \times P_{recesiv}$) s-a demonstrat că în F_2 au rezultat în realitate trei tipuri de descendenți : 1/4 seamănă cu părintele dominant, 1/2 sînt hibrizi ca și indivizii din F_1 și 1/4 erau puri și asemănători părintelui recesiv. Acest raport genotipic 1 : 2 : 1 în F_2 indică faptul că *jumătate din gameții unei persoane F_1 poartă gena dominantă iar cealaltă jumătate pe cea recesivă.* Această concluzie a fost capitală pentru M e n d e l căci ea i-a permis să înțeleagă mecanismul transmiterii genetice și să formuleze *legea segregării : orice individ primește, în mod egal, material genetic (gene diferite) de la ambii părinți ; această zestre sau contribuție parentală se separă (segregă), atunci cînd acel organism produce la rîndul său gameți, și este trecută în mod egal urmașilor ; gameții vor conține un singur factor ereditar, o singură genă și vor fi deci „puri" genetic.* În felul acesta în F_2 se produce o separare, o disjuncție a caracterelor parentale (realizîndu-se proporția de 1 : 2 : 1 menționată mai sus).

Legea segregării se explică astăzi perfect prin dinamica cromosomilor omologi în meioza primară (tab. 3) : ei se separă (disjuncție) și merg în celule distincte (fig. 57). În cazul heterozigoților F_1 : A/a și A^1/A^2 se produc două tipuri de gameți (A) și (a) sau (A^1) și (A^2). *Fiecare genă alelă din gonotipurile A/a sau A^1/A^2 are o șansă egală de a se transmite și găsi în gameți, indiferent dacă este dominantă sau recesivă.* Cele două tipuri de gameți se produc în cantități statistice egale.

Fiecare gemet are de asemenea o șansă egală de a se combina (fecunda) cu ceilalți. Prin întîlnirea lor întîmplătoare pot rezulta în F_2 trei tipuri de indivizi cu genotipurile A/A, A/a, a/a (exemplul 1) sau A^1/A^1, A^1/A^2, A^2/A^2 (exemplul 2) — în proporții de 1 : 2 : 1. În funcție de raporturile de dominanță/recesivitate dintre

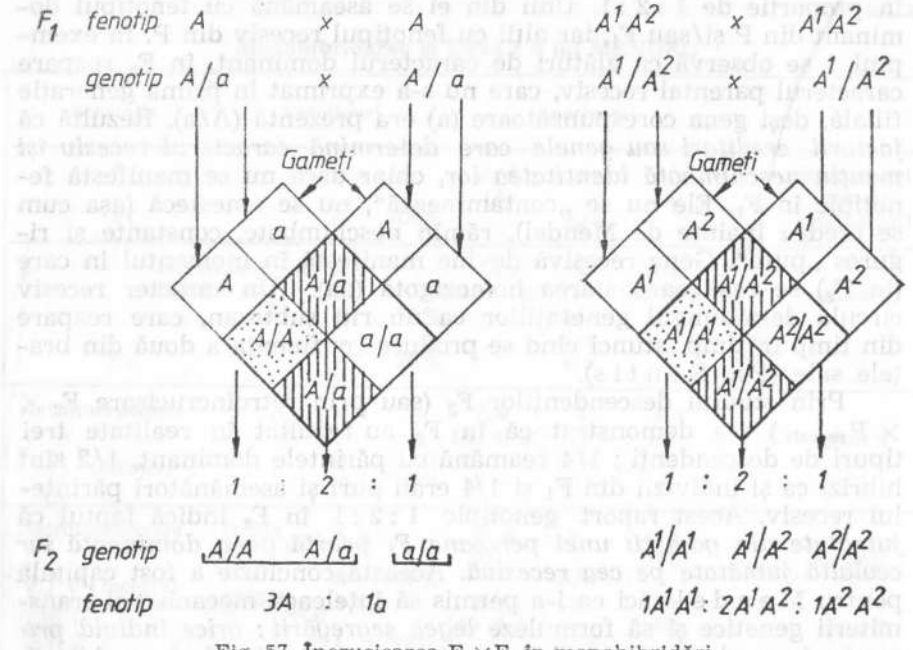


Fig. 57. Încrucișarea $F_1 \times F_1$ în monohibridări.

gene vor rezulta proporțiile fenotipice 3 : 1 (exemplul 1) sau 1 : 2 : 1 (în exemplul 2).

Menționăm, în finalul acestei discuții, că acțiunea genei este *independentă de originea sa maternă sau paternă*. Cînd se formează un zigot genele „par a uita" originea lor.

6.4.2. A DOUA LEGE A LUI MENDEL : LEGEA ASORTĂRII INDEPENDENTE

A doua lege a lui M e n d e l sau *legea asortării independente*[1] poate fi demonstrată prin încrucișări între organisme diferite între ele prin două cupluri de caractere (dihibridare) sau mai multe. Ele *se transmit independent* unul de altul : ereditatea primului caracter nu influențează ereditatea celui de al doilea. Explicația acestui fenomen rezidă în faptul că genele ce determină aceste caractere

[1] Se mai numește și „legea liberei combinații a factorilor ereditari sau „legea segregării independente a perechilor de caractere".

sînt *neînlănțuite*, situate pe cromosomi omologi diferiți și independente una față de alta ; ele se pot combina *liber* între ele, dînd genotipuri și fenotipuri noi.

De exemplu : Încrucișarea dintre o persoană „gustătoare și cu un grup saguin A" cu alta „negustătoare și cu grup sanguin O", va produce în generația F_1 indivizi care *toți* vor fi „gustători, cu grup sanguin A" (caractere dominante). Din încrucișarea lor, rezultă în F_2 patru tipuri de descendenți : gustători — grup A ; gustători — grup O ; negustători — grup A ; negustători — grup O, în proporție de 9 : 3 : 3 : 1. Prima remarcă pe care o putem face în acest caz, se referă la reapariția în F_2 a tipului parental recesiv : negustător — grup O. Se remarcă apoi că în F_2 apar alături de fenotipurile parentale, două *fenotipuri noi ce rezultă prin recombinarea* caracterelor din generația P. Explicația acestor fenomene este astăzi simplă, întrucît cunoaștem structura și funcția genelor, precum și dinamica cromosomilor în meioză (anafaza I).

Organismele parentale diferă prin două caractere distincte, determinate de gene situate pe cromosomi *diferiți* (neînlănțuite). Aceste organisme sînt homozigote, întrucît genele alele sînt identice : (G/G ; A/A) și (g/g ; o/o). Ele vor forma fiecare un singur tip de gameți (G ; A) și (g ; o), care după fecundare vor da prima generație filială (F_1) de indivizi „uniformi" fenotipic și dublu heterozigoți (G/g ; A/o) ; caracterul „gustător — grupa A" este dominant. Prin încrucișarea acestor persoane F_1 între ele, rezultă patru fenotipuri diferite, deoarece în momentul în care se formează gameții, genele ce alcătuiesc cele două perechi de alele (G/g) și A/o), *segregă (se separă) și se asortează independent una de alta*, întocmai ca și cromosomii omologi în anafaza meiozei primare. Fiecare persoană F_1 formează patru tipuri de gameți : GA ; Go ; gA ; go — care, prin fecundare întîmplătoare, vor da 16 fenotipuri (de 9 feluri) (tab. 4). Deoarece genele G și A sînt dominante față de g și o, rezultă numai patru categorii fenotipice, în proporție de 9 : 3 : 3 : 1 ; două sînt identice cu fenotipurile parentale, celelalte două sînt noi și rezultă prin recombinarea lor. *Apariția acestor combinații noi pledează pentru faptul că asortarea genelor în gameți este un proces în întregime întîmplător*. Remarcăm faptul că, fiecare caracter luat separat, segregă independent de celălalt, realizînd raportul specific pentru monohibridare de 3 : 1 (12 gustători : 4 negustători și 12 grup A : 4 grup O).

Legea a doua a lui M e n d e l sau legea asortării independente (sau liberei combinații) a genelor afirmă faptul că *genele ce alcătuiesc diferite perechi de alele (A/a ; B/b ; ș.a.m.d.) se asortează (se combină) independent una de alta, atunci cînd se formează celulele*

Tabelul 4

Dihibridarea și legea a II-a a lui MENDEL

GENERAȚIE					
P	fenotip:	GUSTĂTOR;	Gr. sang. A	× negustător;	Gr. sang. O
	genotip:	G/G ;	A/A	g/g ;	O/O
	gameți	(G ; A)		× (g. ; O)	
		G/g ; A/O			
F_1		GUSTĂTORI; GR. SANG. A. (100%)			

$F_1 \times F_1$ fenotip: GUSTĂTOR; GR. SANG. A × GUSTĂTOR; GR. SANG. O

genotip: G/g ; A/O G/g ; A/O

Combinații fenotipice — gameți	G ; A	G ; O	g ; A	g ; O
G ; A	G/G ; A/A	G/G ; A/O	G/g ; A/A	G/g ; A/O
G ; O	G/G ; A/O	G/G ; O/O	G/g ; A/O	G/g ; O/O
g ; A	G/g ; A/A	G/g ; A/O	g/g ; A/A	g/g ; A/O
g ; O	G/g ; A/O	G/g ; O/O	g/g ; A/O	g/g ; O/O

F_2 Combinații parentale

Combinații noi:
- → GUSTĂTORI; GRUP SANG. A 9
- → GUSTĂTORI; grup sang. O 3
- → negustători; GRUP SANG. A 3
- → negustători; grup sang. O 1

	GUSTĂTORI		negustători	
GRUPA SANG. A	9		3	12
grup sang. O	3		1	4
	12		4	

germinale. La baza acestei legi stă fenomenul de asortare independentă a cromosomilor din perechi de omologi ce are loc în cursul anafazei meiozei primare (recombinare cromosomică).

Legea a doua a lui Mendel poate fi demonstrată și în cazul încrucișărilor între indivizi ce diferă prin 3,4 ... n cupluri de alele independente, distincte. Numărul și diversitatea genotipurilor și fenotipurilor care rezultă (admițînd că există o dominanță totală a unei alele asupra celeilalte) poate fi calculat conform tabelului 5.

Tabelul 5

Diversitatea fenotipurilor și genotipurilor ce rezultă din încrucișările între heterozigoți pentru 1, 2, 3 ... n cupluri de alele independente
(după Bocque, 1974)

Număr de cupluri alele independente	Număr de categorii genotipice	Proporții a diferitelor fenotipuri	Număr de categorii genotipice
1 (monohibridare)	$2^1 = 2$	$(3:1)^1$	$3^1 = 3$
2 (hidibridare)	$2^2 = 4$	$(3:1)^2$	$3^2 = 9$
3 (trihibridare)	$2^3 = 8$	$(3:1)^3$	$3^3 = 27$
4 (tetrahibridare)	$2^4 = 16$	$(3:1)^4$	$3^4 = 81$
n	2^n	$(3:1)^n$	3^n

Numărul tipurilor de gameți formați de fiecare sex este egal cu numărul categoriilor fenotipice indicate.

La om, pentru $n = 23$, descendența posibilă între heterozigoți pentru o singură pereche de alele pe fiecare din cele 23 perechi cromosomi ar fi $2^{23} = 8\,398\,608$ categorii fenotipice și $3^{23} = 94\,143\,178\,827$ categorii genotipice. Acest număr enorm de combinații teoretic posibile la descenți, ne arată de ce practic ființele umane sînt *unice* genotipic și fenotipic.

6.5. TIPURI DE TRANSMITERE MENDELIANĂ A UNOR CARACTERE NORMALE ȘI ANORMALE MONOGENICE ÎN FAMILIILE UMANE

Pentru a urmări transmiterea unui caracter normal sau patologic în succesiunea generațiilor, se realizează o *anchetă familială* și pe baza datelor obținute și utilizînd anumite simboluri se alcătuiesc arbori genealogici (fig. 58).

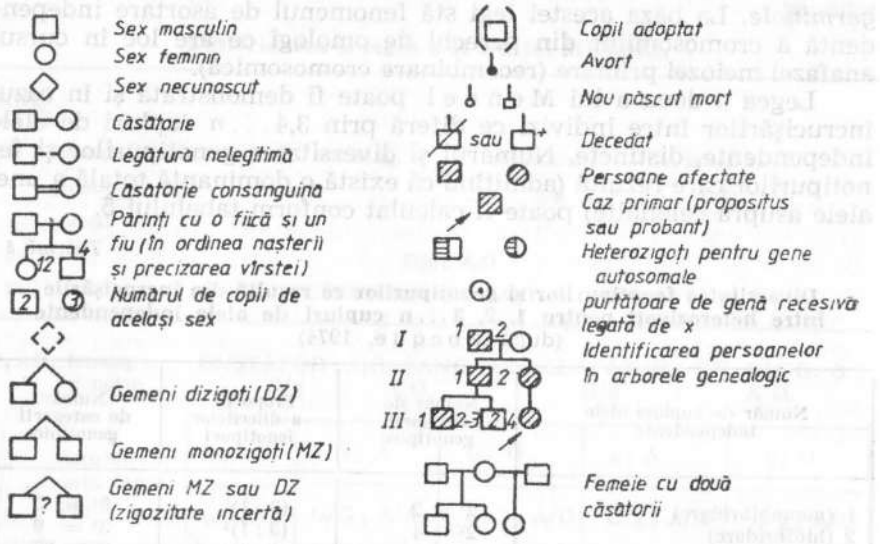


Fig. 58. Semne convenționale utilizate în reprezentarea grafică a unui arbore genealogic.

Analizînd arborii genealogici, se poate stabili modul de transmitere dominant sau recesiv al unui *caracter* „mendelian", determinat de o pereche de gene alele (monogenic). Transmiterea depinde de localizarea genelor pe autosomi sau gonosomi.

6.5.1. TRANSMITEREA AUTOSOMALĂ

Genele localizate pe autosomi și caracterele pe care le determină pot fi dominante sau recesive.

a) **Transmiterea autosomală dominantă (criterii de diagnostic).** Există numeroase caractere normale și mai ales anormale[1] care se transmit autosomal dominant. Pentru a simplifica expunerea ne vom referi la caracterele anormale, produse prin mutația unei gene.

[1] După catalogul editat de Mc Kusick sînt peste 1 200 de anomalii sau boli dominante autosomale. Exemple: mesa albă frontală, brahidactilia, ectrodactilia, polidactilia osteogenesis imperfecta, porfiria variegata, urticaria „la rece", keratodermie palmoplantară, psoriazisul, coreea Huntington, neurofibromatoza ș.a.

Tabelul 6

Transmiterea dominantă autosomală (sănătoși = nn" și bolnavi = AA și An)

Combinații genotipice parentale	Gameți	Descendenți	
		Genotipuri	Fenotipuri
1. nn + nn	(n) × (n)	nn	toți sănătoși
2. An + nn	(A+n) × (n)	1/2 An	1/2 bolnavi
		1/2 nn	1/2 sănătoși
3. An + An	(A+n) × (A + n)	1/4 AA, 1/2 An	3/4 bolnavi
		1/4 nn	1/4 sănătoși (indiferent de sex)
4. AA + nn	(A) × (n)	An	toți bolnavi
5. AA + An	(A) × (A + n)	1/2 AA, 1/2 An	toți bolnavi
6. AA + AA	(A) × (A)	AA	toți bolnavi

În cazul unei anomalii dominante „A", orice persoană poate avea unul din genotipurile AA, An, nn; primele două tipuri se însoțesc de manifestarea anomaliei (persoanele sînt „bolnave") iar ultimul exprimă starea normală (persoane „sănătoase"). Teoretic cu cele trei genotipuri se pot realiza șase combinații (tab. 6).

Examinînd tabelul 6, figura 59 și 60 se observă că fiecare copil afectat are un părinte afectat. Rezultă deci că *anomaliile dominante se moștenesc direct de la părinți la copii*, realizîndu-se astfel *o continuitate în succesiunea de generații* („pe verticală"). Această particularitate este caracteristică transmiterii dominante și ne permite afirmarea ei chiar dacă concluzia se bazează pe studiul unei singure familii.

Continuitatea în succesiunea generațiilor nu este un criteriu absolut. Uneori gena anormală este prezentă (subiectul fiind heterozigot, A/n) dar *nu se exprimă fenotipic* datorită unor condiții particulare (genetice sau de mediu), specifice persoanei. Ea se va transmite însă la urmași, care pot fi afectați, întrucît la aceștia gena se manifestă. În acest caz, deși se realizează un salt peste o generație, analizînd arborele genealogic în ansamblu și folosind alte criterii de analiză, se poate afirma totuși că trasmiterea este dominantă. Este vorba însă de o *dominanță neregulată*, deoarece gena are o penetranță redusă (incompletă).

În transmiterea dominantă autosomală din cele șase combinații genotipice posibile la părinți (tab. 6), cea mai frecventă este căsătoria unei persoane heterozigote (A/n), ce prezintă anomalia cu o persoană (nn) (tab. 6, pct. 2). *„Riscul"* acestui cuplu (An + nn)

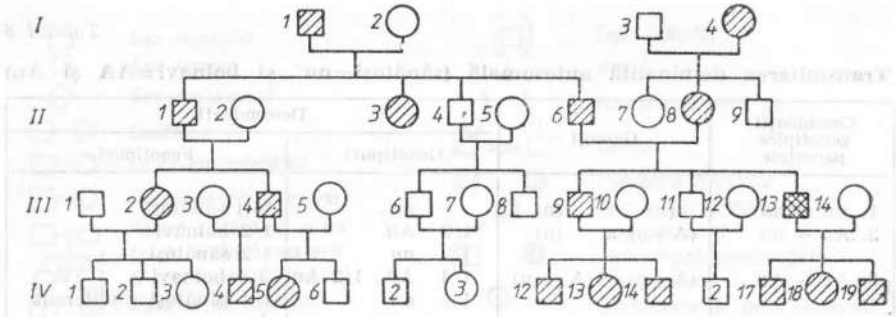


Fig. 59. Un arbore genealogic ipotetic care ilustrează transmiterea dominantă autosomală (prin linii mai groase s-a marcat continuitatea afecțiunii în succesiunea generațiilor).

de a avea copii afectați este *„în medie 50%"* la fiecare sarcină. Dar, familiile umane sînt în general mici, cu 2—3 copii. De aceea, o persoană afectată (fig. 59, III-2) poate avea șansa ca toți copii ei să fie sănătoși după cum, la fel de bine, ar putea să aibă numai copii bolnavi (fig. 59, III-9). Riscul de 50% se verifică numai în familiile mari sau prin studiul mai multor familii. În aceste condiții sînt necesare metode speciale de recenzare, măsurare a divergentelor față de proporția 1 : 1, și corecția statistică este de semnificație.

În arborele genealogic prezentat în figura 59, bărbatul III-4 afectat se căsătorește de două ori și are copii bolnavi cu ambele soții. Aceasta ne arată că nu are importanță persoana cu care se căsătorește, dacă ea este sănătoasă (nn); *moștenirea genei anormale se face de la un singur părinte.* Această particularitate a transmiterii dominante este net deosebită de transmiterea recesivă.

Din tabelul 6 (pct. 1) și figura 59 (II-4) rezultă o altă „regulă" a transmiterii autosomale dominante: *doi părinți sănătoși (nn) nu pot avea copii bolnavi.* Cu alte cuvinte descendenții sau rudele sănătoase ale unei persoane afectate vor avea numai urmași sănătoși. Generalizarea este valabilă dacă persoanele sănătoase au depășit vîrsta la care se manifestă obișnuit boala sau defectul. Acest lucru reiese clar din figura 60 în care se redă arborele genealogic al unei familii cu coree Huntington[1], boală ce se manifestă între 15—65 ani. Prima persoană din generația a II-a și a treia din III au decedat la o vîrstă la care boala nu devenise manifestă; ea apare

[1] Coreea Huntington este o boală neuropsihică caracterizată prin mișcări involuntare și neregulate, asociate cu tulburări psihice severe.

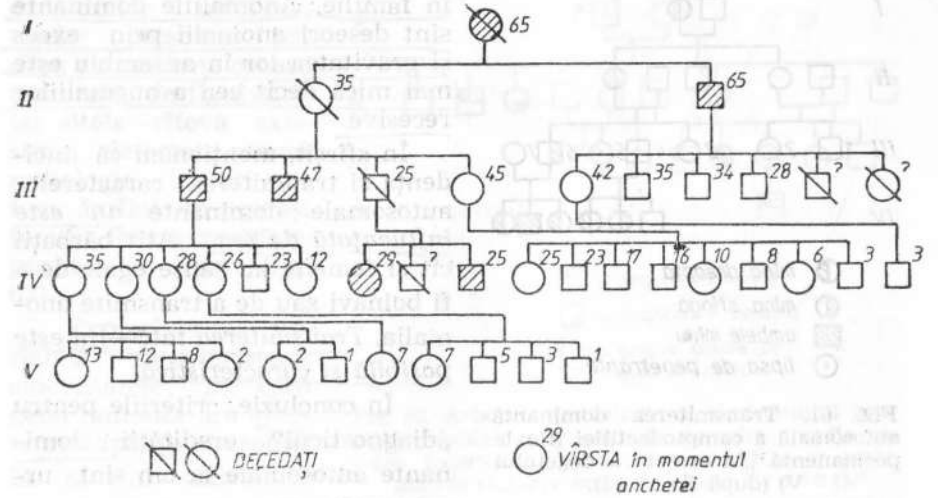


Fig. 60. Coree Huntington.

însă la descendenți; persoanele aparent sănătoase din generațiile III, IV și V vor putea exprima gena autosomală la o vîrstă mai avansată.

Dacă anomalia dominantă nu este gravă (ex. brahidactilia) sau în colectivități speciale (ex. orbi), se pot întîlni și *căsătorii între doi indivizi afectați și heterozigoți* (tab. 6, pct. 3). Din aceste căsătorii rezultă atît descendenți bolnavi, cît și sănătoși, în proporție teoretică 3 : 1 (v. fig. 59 : II-6 × II-8). Deci *părinții bolnavi cu anomalii dominante pot avea și copii sănătoși*, fete sau băieți.

Din această încrucișare, un sfert din descendenți pot fi homozigoți A/A (v. fig. 59, III-13). Teoretic, o genă cu dominantă totală are aceeași expresie fenotipică în stare homozigotă și heterozigotă. În practică, *homozigoții pentru un caracter dominant sînt foarte rari* și se pare că ei sînt mult mai sever afectați decît heterozigoții, uneori starea homozigotă fiind letală. Atunci cînd homozigoții supraviețuiesc și se pot reproduce, prin căsătoria cu o persoană sănătoasă (tab. 6, pct. 4) (fig. 59, III-13 × III-14), ei vor avea toți urmașii bolnavi. Ultimele două eventualități din tabelul 6 (AA × An și AA × × AA) sînt foarte probabil teoretice, neîntîlnindu-se în practică decît în condiții cu totul speciale.

În afara, particularităților enunțate mai sus, transmiterea dominantă autosomală se caracterizează prin absență sau grad foarte redus de consanguinitate și frecvență relativ ridicată de bolnavi

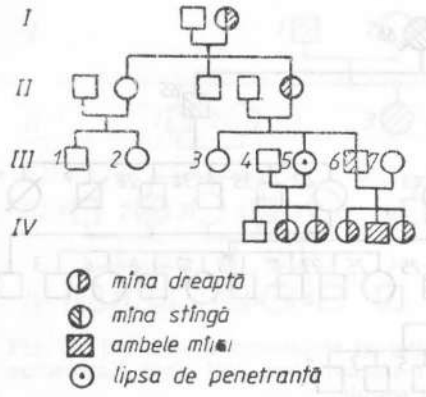


Fig. 61. Transmiterea dominantă autosomală a camptodactiliei (flexie permanentă „în croşet" a degetului V) (după F r e z a l).

în familie. Anomaliile dominante sînt deseori anomalii prin exces şi gravitatea lor în ansamblu este mai mică decît cea a anomaliilor recesive.

În sfîrşit, menţionăm că incidenţa şi tranmiterea caracterelor autosomale dominante *nu este influenţată de sex.* Atît bărbaţii cît şi femeile au şanse egale de a fi bolnavi sau de a transmite anomalia. *Transmiterea tată—fiu este posibilă şi caracteristică.*

În concluzie, criteriile pentru „diagnosticul" eredităţii dominante autosomale la om sînt următoarele :

— anomalia este prezentă în fiecare generaţie (continuitate), dacă penetranţa este completă ;

— se transmite de la o persoană afectată la jumătate din copii săi ;

— persoanele sănătoase nu transmit boala copiilor lor ;

— doi indivizi afectaţi (heterozigoţi) pot avea copii sănătoşi, fete sau băieţi ;

— incidenţa şi transmiterea afecţiunii nu sînt influenţate de sex ; bărbaţii şi femeile au şanse egale de a avea şi transmite anomalia ; transmiterea tată-fiu este posibilă.

b) **Manifestări variabile sau neregulate ale genelor dominante.** Genele dominante ar trebui să se manifeste fenotipic identic la toate persoanele care le posedă în genotip. În realitate, se constată deseori o variabilitate în expresia fenotipică ; ea poate fi caracterizată prin noţiunile de expresivitate, penetranţă şi specificitate a genei.

Prin *expresivitatea variabilă* se înţelege curent intensitatea diferită de manifestare clinică a anomaliei genetice în aceeaşi familie sau familii diferite. De ex. : diferite anomalii ale degetelor (polidactilie, camptodactilie, ectrodactilie, picioare „în cleşte de homar" ş.a.) pot fi prezente unilateral, bilateral la mîini şi picioare (fig. 61). În diferite boli, persoanele bolnave pot avea o simptomatologie incompletă, variabilă, care uneori ia aspectul unor *forme fruste,* cu manifestare clinică redusă sau subclinică. De ex : în boala

exostozelor multiple, unele persoane pot avea excrescenţe osoase tumorale, desfigurante, iar altele cîteva exostoze, detectate numai radiologic. Uneori putem întîlni în aceeaşi familie forme complete, parţiale şi fruste (fig. 62).

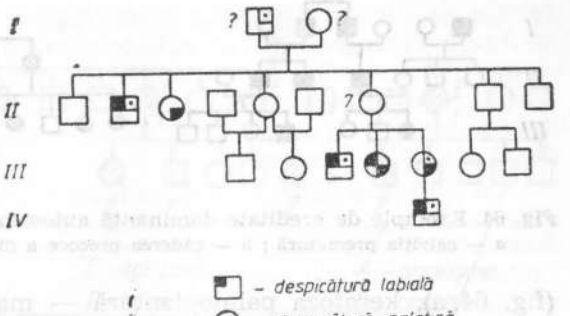


Fig. 62. Arborele genealogic al sindromului gropiţelor labiale („lip-pit") (o pereche gropiţe pe buza inferioară, locul de deschidere a unor glande salivare acesorii) (după F r a s e r).

Expresivitatea variabilă caracterizează sindroamele în care gena mutantă are *efecte multiple* (pleiotropie) la nivelul diferitelor organe sau ţesuturi. De ex : boala Recklinghausen (neurofibromatoză) (fig. 63), osteogenesis imperfecta ş.a.

Recunoaşterea *cazurilor „monosimptomatice"* are o mare valoare diagnostică. De ex : prezenţa unei cataracte la „miotonici" permite decelarea bolii Steinert (distrofie miotonică) ; o pigmentaţie periorală brună poate indica un sindrom Peutz-Jeghers (cu polipoză intestinală) ; pete „cafea cu lapte" cutanate indicată deseori o neurofibromatoză Recklinghausen (fig. 63) ; existenţa unor mici tumorete faciale sau pete acromatice semnalează scleroza tuberoasă Bourneville (după K l e i n, 1979).

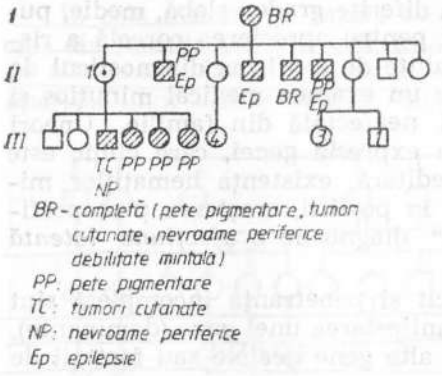


Fig. 63. Transmiterea bolii R e c k l i n g h a u s e n : penetrantă incompletă (II-1) şi expresivitate variabilă (după T o u r a i n e).

Expresivitatea variabilă poate interesa *vîrsta de manifestare a bolii* (problemă discutată mai sus, în cazul coreei Huntington) sau se poate corela cu manifestarea unor afecţiuni dominante autosomale mai frecvent sau exclusiv la un anumit sex. Printre afecţiunile *predominante la un sex* se pot cita : guta, calviţia frontală

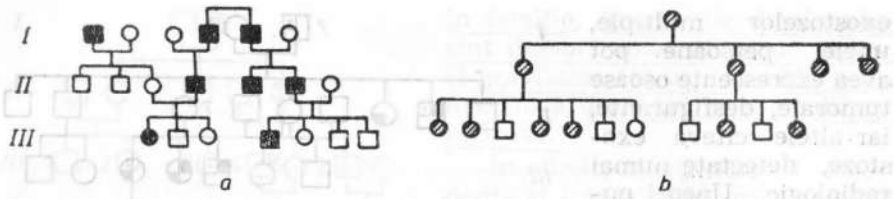


Fig. 64. Exemple de ereditate dominantă autosomală predominanță la un sex : *a* — calvița prematură ; *b* — căderea precoce a dinților (după T o u r a i n e).

(fig. 64, a), keratoza palmoplantară — mai frecvente la bărbați și aplazia emailului dentar, căderea precoce a dinților (fig. 64, *b*) — mai frecvente la femei. Afecțiunile *limitate la sex* interesează deseori sfera organelor genitale (hipospadias, testicul feminizant, fibromatoză uterină).

Uneori, o genă poate să nu se exprime deloc fenotipic; se vorbește atunci de lipsă de penetranță iar în ansamblu de o transmitere *dominantă neregulată sau cu penetranță incompletă*. În fig. 61 subiectul III-5 deși sănătos este cu certitudine heterozigot (A/n) și deci purtător de genă anormală întrucît moștenește și transmite gena mutantă, manifestă la unul din părinți și la copii săi neexprimată fenotipic în cazul său (același lucru se observă în fig. 63, II-1 ; fig. 62, II-7).

Penetranța (ca și expresivitatea) este o noțiune cantitativă care, se definește prin *frecvența manifestării* genei mutante în raport cu numărul total de purtători (A/n) ai genei sau, cu alte cuvinte, prin frecvența cu care o genă dominantă produce un efect detectabil la heterozigoți. Penetranța poate avea diferite grade : slabă, medie, puternică — importante de cunoscut pentru aprecierea corectă a riscului genetic al descendenților. Înainte de a afirma diagnosticul de penetranță incompletă este necesar un examen medical minuțios și riguros la orice persoană aparent neafectată din familie. Uneori probele de laborator pot evidenția expresia genei, care clinic este „mută". De ex : în sferocitoza ereditară, existența hematiilor microsferocitare și reticulocitozei iar în porfirii, creșterea protoporfirinelor în fecale — pot „exprima" diagnostic o *afecțiune latentă nemanifestă*.

Atît expresivitatea variabilă cît și penetranța incompletă sînt modificări de ordin *cantitativ* în manifestarea unei gene (dominante), determinate de interacțiunea ei cu alte gene nealele sau factorii de mediu intern și/sau extern.

Variabilitatea de specificitate a unei gene este o noțiune calitativă introdusă pentru a caracteriza tipul și localizarea acțiunii

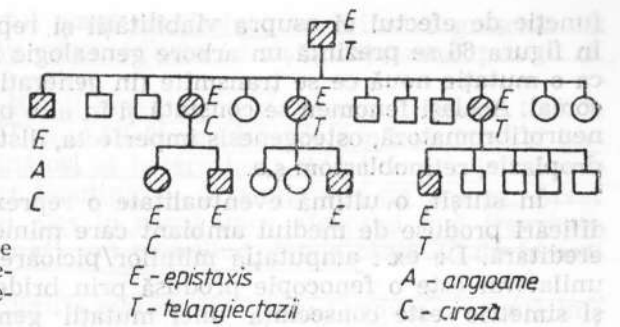


Fig. 65. Variabilitatea de specificitate a genei ce determină angiomatoza hemoragică ereditară.

genei (T o u r a i n e, 1955 ; K l e i n, 1979). De ex : în angiomatoza hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler) unele familii sau linii familiale au numai epistaxis, altele au metroragii sau hematurie și altele reunesc mai multe tipuri de hemoragii (fig. 65).

O ultimă problemă pe care o abordăm în cadrul transmiterii dominante autosomale este *apariția unor copii afectați din părinți sănătoși*.

O primă explicație o reprezintă fenomenul discutat anterior de *penetranță incompletă* la unul din părinți.

O altă posibilitatet este *heterogenitatea genetică*, în care unele boli recesive (ce *pot* apărea la descendenții unor părinți sănătoși) pot „mima" fenotipic o afecțiune dominantă (de ex : retinita pigmentară se manifestă clinic identic indiferent dacă mutația care o determină este dominantă sau recesivă).

În cele mai multe cazuri de copii cu anomalii dominante, născuți din părinți sănătoși este însă vorba de o *mutație nouă*, izolată, ce afectează celulele sexuale la unul din părinți. Ea va determina apariția unui urmaș bolnav care va transmite ulterior gena, în

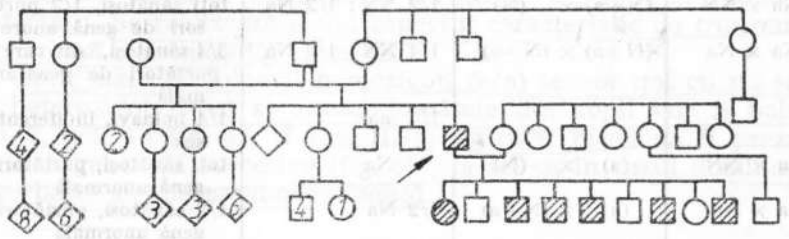


Fig. 66. Apariția aniridiei (absența bilaterală a irisului) printr-o mutație nouă în celulele germinale a unuia din părinți (după F u h r m a n n și V o g e l).

funcție de efectul ei asupra viabilității și reproducerii individului. In figura 66 se prezintă un arbore genealogic în care aniridia apare ca o mutație nouă ce se transmite (în generația III) dominant autosomal. Același fenomen se constată și în alte boli, unele deja citate : neurofibromatoză, osteogenesis imperfecta, distrofie miotonică, acondroplazie, retinoblastom ș.a.

În sfîrșit, o ultimă eventualitate o reprezintă *fenocopiile*, modificări produse de mediul ambiant care mimează fenotipic o boală ereditară. De ex : amputația mîinilor/picioarelor atunci cînd apare unilateral este o fenocopie produsă prin bride amniotice ; bilateral și simetric este consecința unei mutații genice. Același lucru se poate spune și despre retinoblastom.

c) **Transmiterea autosomală recesivă.** O genă recesivă își exercită efectul ei *numai în stare homozigotă (a/a)*, întrucît în stare heterozigotă (N/a) efectul genei recesive este „mascat" de efectul dominant al alelei sale normale. Pentru a se realiza starea hemozigotă individul bolnav primește o genă mutantă de la fiecare din părinții săi. Astfel în cazul afecțiunilor recesive, spre deosebire de cele dominante, *moștenirea se face prin ambii părinți.*

În general genele recesive sînt rare în populație ; de aceea aproape toți bolnavii homozigoți (a/a) provin din părinți sănătoși și heterozigoți (Na × Na) (tab. 7, pct. 2). Dealtfel, majoritatea ascendenților, colateralilor și descendenților bolnavului sînt sănătoși. Se realizează

Tabelul 7

Transmiterea recesivă autosomală (sănătoși = NN, bolnavi = aa)

Combinații genotipice parentale	Gameți	Descendenți	
		Genotipuri	Fenotipuri
1. Na × NN	(N+a) × (N)	1/2 NN ; 1/2 Na	toți sănătoși, 1/2 purtători de genă anormală
2. Na × Na	(N+a) × (N+a)	1/4 NN ; 1/2 Na	3/4 sănătoși, din care 2/3 purtători de genă anormală
		1/4 aa	1/4 bolnavi, indiferent de sex
3. aa × NN	(a) × (N)	Na	toți sănătoși, purtători de genă anormală
4. aa × Na	(a) × (N+a)	1/2 Na	1/2 sănătoși, purtători de genă anormală
		1/2 aa	1/2 bolnavi, indiferent de sex
5. aa × aa	(a) × (a)	aa	toți bolnavi

astfel deoseori aspectul unui *caz izolat ;* ar fi însă o greșeală să considerăm că boala nu este ereditară (ci cîștigată) numai pentru că nu sînt alte cazuri în familie.

Din unirea a doi părinți heterozigoți și fenotipic normali (tab. 7, pct. 2 ; v. și fig. 67, III-8 × III-9) rezultă 1/4 copii sănătoși și homozigoți, 1/2 copii sănătoși și heterozigoți, 1/4 bolnavi, indiferent de sex ; deci un raport fenotipic — 3 sănătoși la un bolnav. Acest raport se verifică mai ales în cazul unor afecțiuni mai frecvente și numai în familiile mari sau cumulînd datele obținute de la mai multe familii[1].

Din rezultatele obținute mai sus se poate formula o regulă importantă a transmiterii recesive : *doi părinți sănătoși pot avea copii (fete sau băieți) bolnavi cu anomalie recesivă ;* ei atestă faptul că părinții sînt heterozigoți.

Riscul unui cuplu de indivizi normali dar heterozigoți de a avea un copil afectat (a/a) este *1/4 la fiecare sarcină*. Ar fi greșit să credem că în familiile cu patru copii este obligatoriu ca numai unul să fie afectat, sau mai rău, dacă s-au născut trei copii al patrulea va fi bolnav. Riscul de 1/4 este valabil la *fiecare sarcină* (să ne imaginăm o loterie cu patru bile, trei albe și una neagră, din care la orice naștere se extrage o bilă ; înaintea nașterii următoare bila „se pune la loc" și tragerea se repetă). Uneori pot exista familii „cu șansă" de a avea 1—4 copii normali, alteori se pot naște succesiv mai mulți bolnavi.

Persoanele afectate (a/a) căsătorindu-se cu sănătoși, nepurtători de genă (N/N), vor avea copii sănătoși (tab. 7, pct. 3). Deci, *descendenții bolnavilor vor fi indemni și heterozigoți* (fig. 67, I-1, III-2). În marea majoritate a cazurilor ei se vor căsători cu persoane genotipic normale (tab. 7, pct. 1, fig. 67, II-5, II-7), astfel că gena recesivă se va transmite nemanifestă din generație în generație, și nu se va revela decît dacă purtătorul ei va întîlni din întîmplare un partener asemănător (în acest caz, 25% din copii vor fi afectați). Se realizează astfel aspectul caracteristic de *transmitere discontinuă* a anomaliilor recesive.

Mult mai rar bolnavii homozigoți (a/a) se vor uni cu un sănătos heterozigot (N/a) și atunci jumătate din copii vor fi bolnavi (tab. 7, pct. 4 ; fig. 67, II-1 și III-5). Întrucît boala va fi prezentă la două generații succesive (fig. 68), la fel ca în cazul dominanței, se vorbește aici de *pseudodominanță.*

[1] După adunarea datelor se impune o prelucrare și o corecție statistică pentru a compensa pierderea de informații determinată de fratriile ce provin din căsătorii între heterozigoți și care nu au nici un bolnav. Altfel, proporția de homozigoți afectați va fi mai mare de 25%.

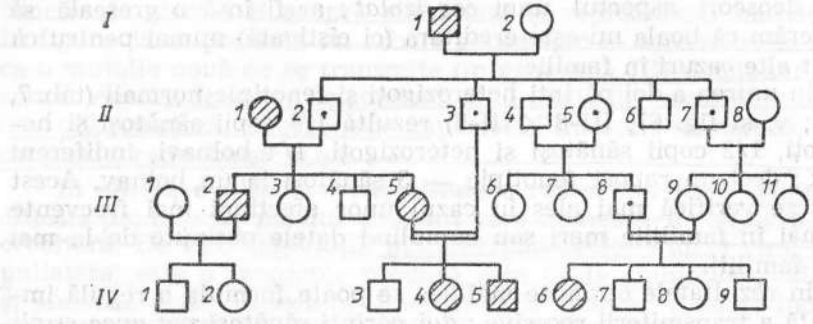


Fig. 67. Un arbore genealogic ipotetic care ilustrează transmiterea recesivă autosomală (II-1 provine din altă familie; III-5x, III-6 și III-8x III-9 legături consanguine).

Din căsătoria între homozigoți bolnavi (a/a × a/a) — eventualitate foarte rară în populația generală[1] vor rezulta numai descendenți bolnavi (a/a) (tab. 7 pct. 5). De aici o altă regulă a transmiterii recesive : *doi părinți bolnavi (homozigoți pentru aceleași gene) nu pot avea copii sănătoși* (în cazul anomaliilor dominante *ei pot avea* descendenți normali).

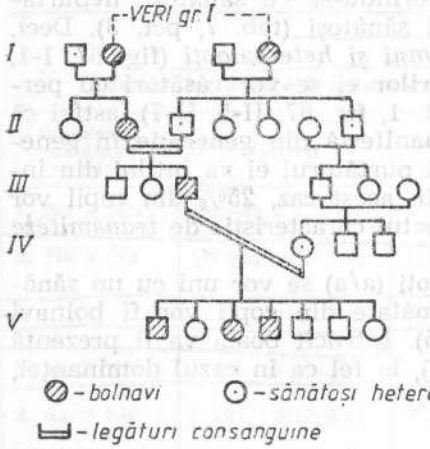


Fig. 68. Arbore genealogic care ilustrează modul în care o afecțiune recesivă (alcaptonuria) mimează o transmitere dominantă (pseudodominanță) (după Mc-Kusick, din Levitan și Montagu).

[1] Căsătoriile între homozigoți se întîlnesc mai ales în „izolate" geografice sau etnice și în colectivitățile speciale (de surdomuți, orbi etc.).

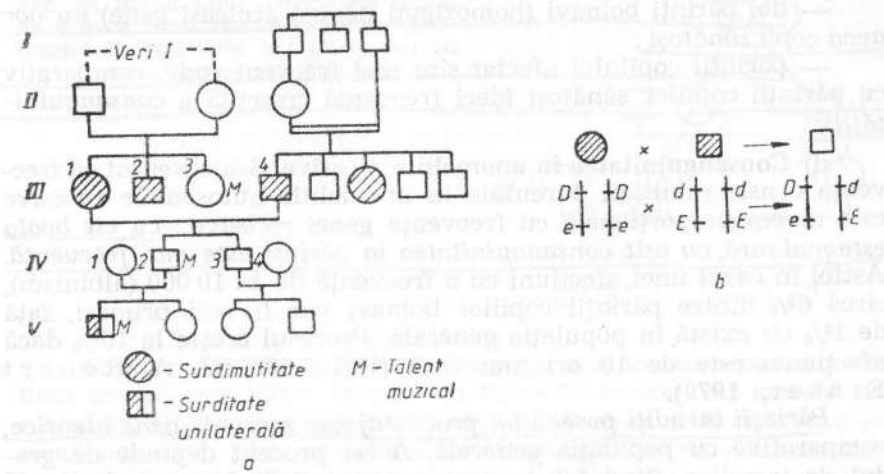


Fig. 69. Arbore genealogic (a) care dovedește heterogenitatea genetică pentru surdomutitate (din Fuhrmann și Vogel, 1976). Explicație genetică (b) pentru familia $III_1 \times III_4$.

Această regulă nu este valabilă în cazul unor afecțiuni absolut *asemănătoare clinic*, dar produse de gene mutante diferite (fenomenul se numește *heterogenie* sau heterogenitate genetică). Întrucît părinții bolnavi nu sînt homozigoți pentru aceeași genă descendenții vor fi dublu heterozigoți și sănătoși (fig. 69).

În afecțiunile cu transmitere recesivă se observă că printre părinții bolnavului există *o proporție mai mare de căsătorii între persoane care au cel puțin un strămoș comun* (consanguinitate), în special între veri primari (fig. 67, III-5 × II-3 ; III-8 × III-9 ; fig. 68, III-3 × IV-1).

În concluzie, criteriile pentru diagnosticul eredității recesive autosomale la om sînt următoarele :

— marea majoritate a persoanelor afetcate sînt *urmași ai părinților aparent sănătoși* dar heterozigoți, riscul lor de a avea un copil bolnav este 1/4, indiferent de sex ;

— dacă bolnavii se căsătoresc cu persoane normale și homozigote toți copiii vor fi sănătoși ; se înregistrează astfel aspectul de *discontinuitate* a bolii în succesiunea generațiilor sau de cazuri izolate ;

— dacă un bolnav se căsătorește cu o persoană sănătoasă și heterozigotă, riscul de a avea descendenți bolnavi (fete și băieți) este de 50% (pseudodominanță). În acest caz, transmiterea mamă-fiică este posibilă ;

— doi părinți bolnavi (homozigoți pentru aceleași gene) *nu vor avea copii sănătoși;*

— părinții copilului afectat sînt mai frecvent rude, comparativ cu părinții copiilor sănătoși (deci frecvență crescută a *consanguinității*).

d) **Consanguinitatea în anomaliile recesive.** S-a observat că frecvența consanguinității parentale în anomaliile autosomale recesive este invers proporțională cu frecvența genei recesive : *cu cît boala este mai rară, cu atît consanguinitatea la părinți este mai frecventă.* Astfel în cazul unei afecțiuni cu o frecvență de 1 : 10 000 (albinism), circa 6% dintre părinții copiilor bolnavi vor fi veri primari, față de 1% cît există în populația generală. Procesul crește la 16% dacă afecțiunea este de 10 ori mai rară (1 : 100 000) (J. A. Robert Fraser, 1979).

Părinții înrudiți posedă un procentaj mai mare de gene identice, comparative cu populația generală. Acest procent depinde de gradul de înrudire, fiind 1/8 la verii primari, 1/32 la verii de gr. II ș.a.m.d. (tab. 8).

Tabelul 8

Coeficientul de înrudire (r) și consanguinitate (F) în diferite căsătorii între rude
(după Klein și Dodinval, 1974)

	Coeficient de înrudire (r)	Coef. de consanguinitate (F)
Tată — fiică, frate — soră, gemeni dizigoți	1/2	1/4
Unchi (mătușă) — nepoată (nepot), demifrate-demisoră	1/4	1/8
veri gradul I, demiunchi-deminepoată	1/8	1/16
văr gr. I — vară gr. II, demiveri primari	1/16	1/32
veri gr. II	1/32	1/64
veri gr. II — vară gr. III	1/64	1/128
veri gr. III	1/128	1/256

Coeficientul de înrudire (r) = proporția de gene comune (identice) din totalul genelor persoanelor ce au un strămoș comun. Coeficientul de consanguinitate (F) = probabilitatea ca un urmaș să fie homozigot pentru gene ce provin (prin părinți cu un anumit grad rudenie de la un strămoș comun). F = r/2. Cei doi coeficienți se calculează prin metode speciale.

Deoarece părinții înrudiți au un număr mai mare de gene (normale/anormale) în comun, *consanguinitatea crește riscul de întîlnire al heterozigoților, favorizînd apariția subiecților homozigoți afectați.*

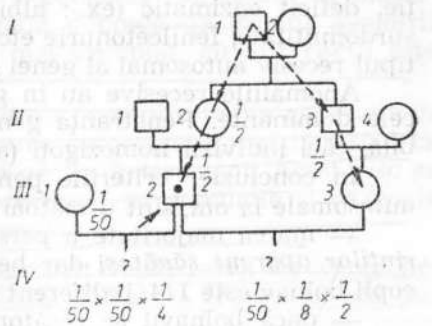


Fig. 70. Riscul unui heterozigot (III-2) de a avea copii afectați dacă se căsătorește în panmixie (cu III-1) sau cu vara sa primară (III-3).

Exemplu : să presupunem că frecvența heterozigoților pentru o afecțiune recesivă este 1/50 și să analizăm figura 70. În acest caz probabilitatea subiectului III-2 de a fi heterozigot este 1/50. Dacă se căsătorește cu o persoană neînrudită, III-1, aceasta are aceeași probabilitate de a fi heterozigotă ca III-2, deci 1/50. Cuplul realizat între ei (exogam) are riscul de 1/50× ×1/50×1/4=1/10 000 de a avea un copil afectat (1/4=riscul a doi heterozigoți de a avea un copil homozigot, bolnav). Dacă III-2 se căsătorește cu vara sa primară III-3, care are riscul de 1/8 de a fi heterozigotă*, atunci cei doi veri primari pot avea un copil afectat cu riscul de 1/50×1/8×1/4=1/1 600**, deci de circa șase ori mai mare ca în prima situație (căsătorie exogamă).

Dintre tipurile de legături consanguine din tabelul 8, contează în studiile de risc numai primele trei, întrucît celelalte au un număr mai mic de gene în comun și probabilitatea nașterii unui copil bolnav scade sub 1%.

În afara particularităților enunțate mai sus, anomaliile recesive autosomale se caracterizează prin faptul că, sînt produse *prin defect*, sau mai precis prin hipoplazie, hipotrofie, hipofunc-

* Coeficientul de înrudire între doi veri primari este 1/8 (tab. 9). El se calculează (fig. 70) astfel : dacă III_1 este heterozigot, atunci el are o șansă din două de a primi gena anormală de la mama sa II-2 ; aceasta la rîndul ei o primește de la unul din părinți, care o poate transmite cu probabilitatea de 1/2 și fratelui II_3. În același mod există o șansă din două ca III_2 să fie heterozigot. În final, probabilitatea lui III_2 de a fi heterozigotă este egală cu produsul probabilităților individuale : 1/2×1/2×1/2=1/8.

** Riscul se calculează pe baza *teoremei probabilităților compuse :* dacă realizarea unui eveniment *necesită* participarea mai multor evenimente *independente* atunci probabilitatea sa este egală cu *produsul* probabilităților individuale ale fiecăruia din evenimentele necesare. În cazul nostru, riscul cuplului de a avea copii bolnavi=riscul unui părinte de a fi N/a×riscul celuilalt de a fi N/a×1/4 (riscul a doi heterozigoți de a avea descendenți afectați).

ție, deficit enzimatic (ex. : albinism, alopecie congenitală, anidroză, surdomutitate, fenilcetonurie etc.). Deseori, natura bolii poate sugera tipul recesiv autosomal al genei mutante.

Anomaliile recesive au în general un *prognostic mai sever*, ca cele dominante. Penetranța genelor recesive este aproape invariabilă, căci indivizii homozigoți (a/a) sînt totdeauna afectați.

In concluzie, criteriile pentru diagnosticul eredității recesive autosomale la om, sînt următoarele :

— marea majoritate a persoanelor afectate sînt *urmași ai părinților aparent sănătoși* dar heterozigoți ; riscul lor de a avea un copil bolnav este 1/4, indiferent de sex ;

— dacă bolnavii se căsătoresc cu persoane normale și homozigote, toți copii vor fi sănătoși ; se înregistrează astfel aspectul de *discontinuitate* a bolii în succesiunea generațiilor sau de cazuri izolate ;

— dacă un bolnav se căsătorește cu o persoană sănătoasă și heterozigotă riscul de a avea descendenți bolnavi (fete și băieți) este 50% ; în acest caz transmiterea mamă-fiică este posibilă ;

— doi părinți bolnavi (homozigoți pentru aceleași gene) nu pot avea copii sănătoși ;

— părinții copilului afectat sînt mai frecvent rude, comparativ cu părinții copiilor sănătoși (deci *frecvență crescută a consanguinității)* ; cu cît anomalia este mai rară cu atît proporția căsătoriilor consanguine este mai mare.

e) Heterozigoții în anomaliile recesive. Unul din cele mai importante aspecte teoretice și, mai ales, practice legate de transmiterea recesivă îl constituie *studiul și depistarea heterozigoților.* Ei sînt fenotipic sănătoși și atunci cînd se căsătoresc cu un alt heterozigot normal, au un risc de 25% de a avea un copil bolnav. Problema devine „acută" în familiile în care există un individ afectat de o

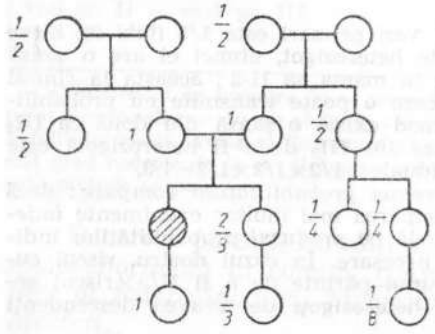


Fig. 71. Probabilitatea rudelor homozigotului pentru o genă recesivă autosomală, de a fi heterozigote (sexul și celălalt partener normal nu modifică rezultatul și au fost excluse). Calculul moștenirii genei de la ascendenți se face pe baza șansei de 50% ca fiecare părinte să transmită gena la urmași (după F u h r m a n n, 1977).

boală recesivă. Probabilitatea ca o persoană sănătoasă să moștenească în acest caz gena autosomală depinde de gradul înrudirii cu bolnavul (fig. 71) : cu cît este mai apropiat, cu atît riscul este mai mare.

Întrucît genele recesive se transmit nemanifeste din generație în generație (pînă ce se realizează starea homozigotă), există riscul ca oricine să posede astfel de gene și să fie heterozigot. Acest risc se poate estima pe baza frecvenței afecțiunii în populație și se poate calcula aproximativ exact după formula :

$h = 2\sqrt{\text{frecvența bolii}}$; deci (pentru bolile rare), frecvența heterozigoților este de două ori rădăcina pătrată a frecvenței afecțiunii în populație.

Exemplu : fenilcetonuria are o frecvență în populație de 1 la 10 000. Frecvența homozigoților (aa) este deci $q^2 = 1/10\,000$. De aici rezultă că, frecvența genei recesive (q) va fi $\sqrt{1/10\,000} = 1/100$ (sau 0,01). Întrucît $p+q=1$ rezultă că frecvența genei normale $p = 1/100 = 99/100$ (sau 0,99). Frecvența heterozigoților (Na) va fi egală cu 2 pq sau $2 \times 0{,}99 \times 0{,}01 = 0{,}0198$ deci aproximativ 0,02 sau 1/50 (dacă presupunem că 0,99 este aproape 1). Rezultă deci că frecvența heterozigoților $= 2 \cdot \sqrt{\text{frecvența bolii}}$.

Cunoscînd frecvența bolilor recesive în populație și aplicînd formula de calcul a frecvenței heterozigoților se poate construi tabelul 9.

Tabelul 9

Frecvența heterozigoților în populație pentru diferite afecțiuni (modificat după K l e i n și D o d i n v a l, 1979)

Frecvența afecțiunii (p^2)	Cîteva exemple	Frecvența genei (p)	Frecvența heterozigoți (2pq) sau $2p^2$	Numărul heterozigoți pentru fiecare homozigot bolnav
1 : 2 500	Mucoviscidoză	1 : 50	1 : 25	100
1 : 3 600	Surdimutitate	1 : 60	1 : 30	120
1 : 5 000	Sdr. adreno — genital	1 : 71	1 : 35	144
1 : 7 000	Retinită — pigmentară	1 : 84	1 : 42	167
1 : 10 000	Fenilcetonurie	1 : 100	1 : 50	200
1 : 20 000	Albinism	1 : 141	1 : 70	286
1 : 40 000	Ataxie	1 : 200	1 : 100	400
1 : 70 000	Galactosemie	1 : 300	1 : 150	600
1 : 100 000	Sdr. Bardeț-Biedl	1 : 316	1 : 158	633
1 : 250 000	Leucinoză	1 : 500	1 : 250	1 000
1 : 1 000 000	Alcaptonurie	1 : 1 000	1 : 500	2 000

Din acest tabel se pot trage următoarele concluzii (după F. J. A. Roberts, 1979) :

— numărul heterozigoților în populație este foarte mare comparativ cu homozigoții recesivi bolnavi ;

— cu cît anomalia este mai rară cu atît disproporția este mai mare ;

— genele recesive dăunătoare sînt relativ comune și, pentru că sînt multe afecțiuni recesive, probabil că toți purtăm cîteva gene anormale, în stare heterozigotă ;

— numai o mică parte din genele recesive au șansa să ajungă împreună la homozigoți.

Întrucît, așa cum am mai spus, noțiunile de „dominant" și „recesiv" sînt valabile mai mult fenotipic și reprezintă o simplificare a relațiilor moleculare, multe gene recesive se pot monifesta la nivel biochimic sau clinic, prin semne minore. Acest lucru permite *depistarea heterozigoților* în unele afecțiuni, fapt foarte important în practica de apreciere a riscului de recurență a bolii la descendenți (adică în ceea ce numim sfat genetic). S-au pus la punct teste biochimice care permit identificarea stării de heterozigot a circa 100 de afecțiuni (prin studii biochimice în plasmă, ser, urină, globule roșii și albe, culturi celulare) (v. § 9.8.1.).

6.5.2. EREDITATEA INTERMEDIARĂ

Pentru unele caractere determinate genetic, heterozigotul fie dominant, fie recesiv (An sau Na) diferă de indivizii homozigoți pentru alela normală (nn sau NN) ca și de cei homozigoți pentru gena mutantă (AA sau aa). Cu alte cuvinte, gena anormală nu este nici complet dominantă și nici complet recesivă, efectele ei fiind mai „nuanțate", iar heterozigotul este *intermediar* între cei doi homozigoți, cele trei genotipuri (AA, An, nn, sau aa, Na, NN) fiind *distincte* fenotipic. În acest caz se vorbește de *ereditate intermediară*.

Se cunosc două afecțiuni, des citate, care se transmit după modelul eredității intermediare : anemia cu hematii în formă de seceră și beta-talasemia.

Anemia cu hematii în formă de seceră (sicklemia) (v. pag. 26 și fig. 34) este fatală la homozigoți (cu 100% Hb.S). Indivizii heterozigoți pentru această genă sînt aparent normali, totuși, în condiții de scădere a concentrației de oxigen atmosferic (altitudine înaltă) ei manifestă boala deoarece hematiile lor, pînă atunci normale, iau formă de seceră. Se spune că heterozigoții au o „trăsătură sicklemică", iar homozigoții, anemie hemolitică gravă.

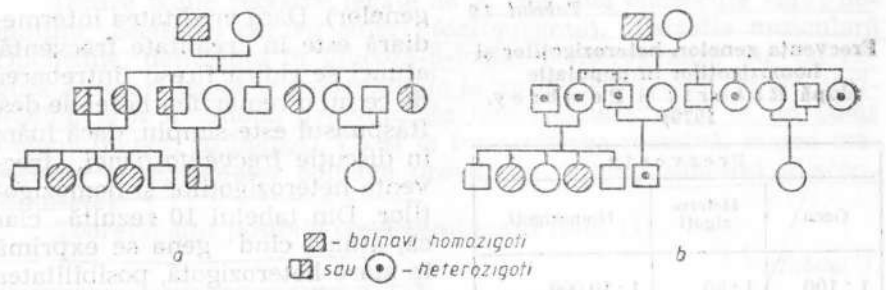


Fig. 72. Anemia cu hematii în formă de seceră :
a — aspect de transmitere dominantă ; *b* — aspect de transmitere recesivă.

Anemia cu hematii în formă de seceră prezintă o ereditate intermediară pentru că :

—heterozigoții se deosebesc de homozigoții normali sau anormali ;

— din încrucișarea a doi heterozigoți rezultă homozigoți bolnavi, heterozigoți cu „trăsătură sicklemică" și homozigoți sănătoși în proporție de 1 : 2 : 1 ; dacă considerăm heterozigoții ca persoane afectate atunci transmiterea este dominantă (3 bolnavi la un sănătos) iar dacă îi considerăm sănătoși atunci rezultă 25% bolnavi, ca în transmiterea recesivă. Dacă în arborele genealogic marcăm numai bolnavii, el va apare ca recesiv (fig. 72, b) iar dacă reprezentăm și pe cei cu trăsătură sicklemică el va apare ca dominant (fig. 72, a).

În *beta-talasemie*, homozigoții prezintă clinic „talasemie major" (sau anemia Cooley, anemie hipocromă gravă cu hematii mici, în țintă, neregulate și cu prezența de Hb F și Hb A_2 (în cantitate mai mare sau egală cu 5%). Heterozigoții au „talasemie minor", cu fenomenele menționate mai sus, în forma moderată sau minimă.

Modul de transmitere al beta-talasemiei este identic cu cel al anemiei cu hematii în formă de seceră.

Posibilitățile recente de a explora produsul genei, au evidențiat expresia ambelor gene la heterozigoți, demonstrînd că *ereditatea intermediară este relativ frecventă*.

Mulți autori o apropie sau identifică cu fenomenul de codominanță apreciind că gena care se exprimă parțial la heterozigoți prezintă o dominanță incompletă.

Dealtfel, așa cum am mai precizat, conceptul de dominanță și recesivitate este arbitrar și valabil numai pentru manifestarea fenotipică a genelor (el nu se referă la acțiunea primară, biochimică a genei ; dominanța și recesivitatea nu sînt deci calități proprii ale

Tabelul 10

Frecvența genelor, heterozigoților și homozigoților în populație (după Roberts și Pembrey, 1979)

Frecvența		
Gena	Hetero-zigoți	Homozigoți
1 : 100	1 : 50	1 : 10 000
1 : 1 000	1 : 100	1 : 100 000
1 : 5 000	1 : 2 500	1 : 25 000 000
1 : 20 000	1 : 10 000	1 : 100 000 000

genelor). Dacă ereditatea intermediară este în realitate frecventă, atunci se ridică firesc întrebarea de ce nu o remarcăm la fel de des. Răspunsul este simplu, dacă luăm în discuție *frecvența genei*, frecvența heterozigoților și homozigoților. Din tabelul 10 rezultă clar că, atunci cînd gena se exprimă în stare heterozigotă, posibilitatea de a întîlni indivizi bolnavi homozigoți este așa de mică încît deseori ei nici nu sînt depistați, iar anomalia este etichetată nu ca intermediară ci ca dominantă.

Numărul genelor dominante este foarte mare dar deseori nu se poate stabili dacă genele sînt cu adevărat „dominante" sau „intermediare", ca exprimare fenotipică.

6.5.3. TRANSMITEREA GONOSOMALĂ (EREDITATE LEGATĂ DE SEX)

Transmiterea gonosomală sau legată de sex se referă la transmiterea unor caractere normale sau anormale determinate de gene situate pe cromosomii sexuali X și Y, dar care nu intervin în procesul de sexualizare ; ele pot fi asemănate cu genele autosomale, unica diferență fiind legată de localizarea lor.

Teoretic, se pot descrie trei tipuri de transmitere gonosomală, după cum genele se găsesc numai pe cromosomul X, numai pe cromosomul Y sau în porțiuni omologe pe X și Y. Ultimile două posibilități sînt incerte și de aceea ereditatea legată de sex este aproape în cvasitotalitatea ei *legată de X* ; deseori această precizare nici nu se mai face, se subînțelege. Vom începe această prezentare cu transmiterea recesivă legată de X, întrucît este practic cea mai frecventă și mai importantă.

a) **Transmiterea recesivă legată de X.** Un caracter recesiv legat de X se manifestă la femeie cînd este în „doză dublă", deci în stare homozigotă (X^aX^a) ; femeile sănătoase vor fi X^NX^N și X^NX^a , în ultima eventualitate fiind purtătoare de genă anormală sau „conductoare". Bărbații cu gena mutantă pe un cromosom X vor fi *hemizigoți* bolnavi (X^aY) sau sănătoși (X^NY).

Dintre bolile recesive legate de X cele mai cunoscute sînt : hemofilia, cecitatea pentru culori (daltonismul), distrofia musculară Duchenne, deficiența în glucoză-6-fosfat dehidrogenază ș.a. Ca regulă generală *boala se transmite de la un bărbat bolnav (bunic, străbunic), prin una-două generații de femei conductoare, la un băiat bolnav (nepot, strănepot)*. Ca și la transmiterea recesivă, marea majoritate a persoanelor bolnave provin din părinți sănătoși (discontinuitate).

Teoretic sînt posibile cinci combinații (tab. 11).

Tabelul 11

Transmiterea recesivă gonosomală

Genotipuri sănătoși	X^NY X^NX^N, X^aX^N	Genotipuri bolnavi X^aY X^aX^a
Combinații genotipice parentale	Descendenți	
	Genotipuri	Fenotipuri
1. $X^aX^N + X^NY = X^NX^a ; X^NX^N$		Toate fetele sănătoase, dar 1/2 sînt purtătoare
	$X^aY ; X^NY$	1/2 *băieți bolnavi*, 1/2 sănătoși
2. $X^aY + X^NX^N =$	X^NX^a	Toți copiii sănătoși, dar fetele sînt purtătoare
	X^NY	
3. $X^aY + X^aX^N =$	$X^aX^a ; X^aX^N$	1/2 fete sînt bolnave și 1/2 sînt purtătoare
	$X^aY ; X^NY$	1/2 băieți sînt bolnavi
4. $X^aX^a + X^NY =$	X^NX^a	Toate fetele sănătoase purtătoare
	X^aY	*Toți băieții* bolnavi
5. $X^aX^a + X^aY =$	X^aX^a	Toți copiii bolnavi
	X^aY	

În practică, în funcție de boală, se întîlnesc numai o parte din aceste combinații.

Hemofilia se caracterizează prin prelungirea excesivă a timpului de coagulare a sîngelui ; datorită acestui fapt la cele mai mici leziuni, care se însoțesc de rupturi vasculare (traumatisme, plăgi), se produc hemoragii prelungite, uneori foarte grave. Boala apare datorită absenței sau inactivității factorului VIII (globulina antihemofilică A) sau factorului IX (globulina antihemofilică B). Cele două forme de hemofilie au împreună o frecvență de 1 : 10 000 de nașteri.

Bolnavii de hemofilie (și alte boli recesive gonosomale) sînt de obicei bărbați[1] care au primit gena anormală de la femei sănătoase dar purtătoare (fig. 73) (tab. 11 pct. 1).

[1] Prezența într-un arbore a unui număr mare de bolnavi bărbați nu indică obligatoriu o transmitere recesivă gonosomală ; ar putea fi și o transmitere autosomală *limitată la sex*.

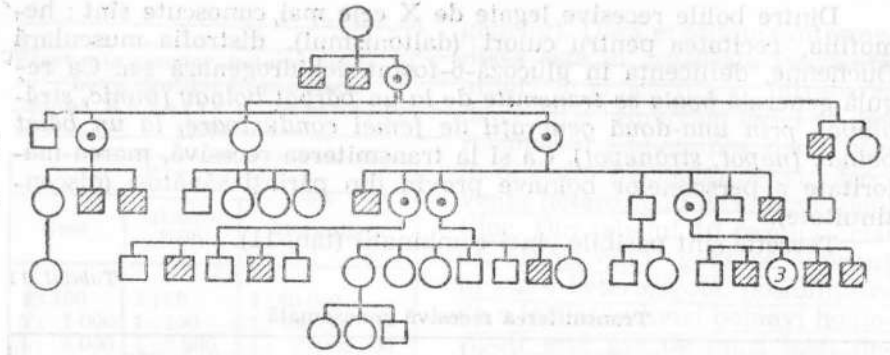


Fig. 73. Arborele genealogic al unei familii cu hemofilie ; femei sănătoase, dar purtătoare de genă anormală, X X (după Roberts, 1979).

Acestea vor avea, teoretic, 1/2 din băieţi bolnavi sau, altfel spus, femeile heterozigote vor avea toate fetele sănătoase şi vor transmite boala la jumătate din băieţi. Faptul că *din părinţi sănătoşi rezultă numai băieţi bolnavi* este o caracteristică a transmiterii recesive gonosomale.

Bolnavii de hemofilie (sau alte boli recesive gonosomale) se vor căsători de regulă, cu femei sănătoase şi homozigote (X^NX^N). Din această căsătorie (tab. 11 pct. 2) vor rezulta numai copii sănătoşi, fetele vor fi purtătoare, iar băieţii normali fenotipic şi genotipic. Rezultă că un *bărbat afectat nu poate transmite boala băieţilor, sau prin băieţi la generaţiile următoare*. Acest criteriu specific eredităţii recesive gonosomale este valabil numai dacă bărbaţii se pot reproduce.

Rareori, bolnavii de hemofilie se căsătoresc cu o femeie sănătoasă dar purtătoare (şansa este 1 : 5 000) (tab. 11 pct. 3 şi fig. 74, I-2). În descendenţă pot rezulta bolnavi fete şi băieţi. *Femeile hemofilice* se întîlnesc foarte rar în practică (fig. 74 a, II-3). Multe din cazurile descrise sînt fie erori, fie persoane cu fenotip feminin dar cu un singur X, deci hemizigote (fie XO în cazul sindromului Turner, fie XY în cazul sindromului testiculului feminizant). Multă vreme s-a considerat că hemofilia în stare homozigotă este letală. Totuşi cazul descris (fig. 74, b) de Israels şi colab. este foarte bine documentat, infirmînd ipoteza letalităţii feţilor X^aX^a.

Femei bolnave se întîlnesc foarte rar şi în cazul altor boli recesive gonosomale. Deseori ele sînt în realitate „heterozigote (X^aX^N) manifeste" la care fenomenul de inactivare întîmplătoare a unuia din cei doi X (v. ipoteza Lyon, cap. 5.4.2., b) face ca proporţia celulelor

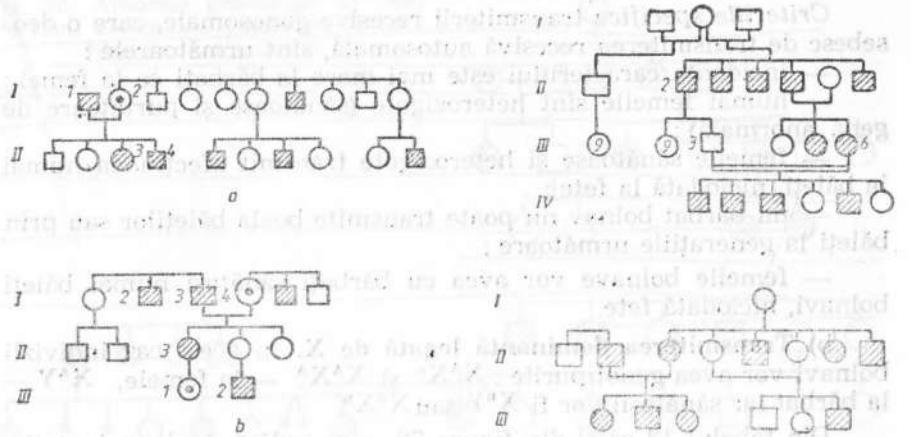


Fig. 74. Arbori genealogici cu cazuri particulare de transmitere a hemofiliei (bolnav×femeie purtătoare) şi manifestarea bolii la persoane de sex feminin.

Fig. 75. Arbori genealogici ai unor familii cu daltonism (după Roberts, 1979).

cu X^a activ să fie uneori mai mare. Diferenţa faţă de femeile bolnave homozigote (X^aX^a) se face prin manifestarea mai „benignă" a bolii la X^NX^a şi prin faptul că pot avea băieţi sănătoşi (!).

Situaţiile 4 şi 5 din tabelul 11 nu sînt valabile pentru hemofilie. Ele sînt foarte rare şi în cazul altor boli recesive gonosomale dar totuşi au fost descrise în cazul datonismului (fig. 75). După cum se vede din figura 75 a, *o femeie bolnavă va transmite boala tuturor băieţilor ei*, niciodată la fete ; aceasta este o caracteristică distinctă a transmiterii recesive *gonosomale*. În figura 75 b din doi părinţi bolnavi rezultă numai descendenţi bolnavi ; aceasta este o particularitate generală a eredităţii recesive.

În concluzie, din tabelul 11 şi datele expuse mai sus, rezultă că transmiterea recesivă gonosomală respectă criteriile generale ale transmiterii recesive : doi părinţi sănătoşi pot avea copii bolnavi, afecţiunea se transmite discontinuu, iar doi părinţi bolnavi au numai descendenţi bolnavi ; acestea sînt criterii de transmitere recesivă, valabile atît pentru transmiterea autosomală cît şi pentru cea gonosomală.

Consanguinitatea este prezentă dar nu are nici o influenţă atunci cînd bărbatul, deşi văr primar, este sănătos. Ea „intervine" numai în cazul unui bărbat bolnav şi numai atunci cînd vara sa primară este o fiică a mătuşei materne ; riscul de a fi heterozigotă este 1/4.

Criteriile specifice transmiterii recesive gonosomale, care o deosebesc de transmiterea recesivă autosomală, sînt următoarele :

— incidența caracterului este mai mare la bărbați ca la femei ;

— numai femeile sînt heterozigote (sănătoase și purtătoare de genă anormală) ;

— femeile sănătoase și heterozigote transmit afecțiunea numai la băieți, niciodată la fete ;

— un bărbat bolnav nu poate transmite boala băieților sau prin băieți la generațiile următoare ;

— femeile bolnave vor avea cu bărbați sănătoși numai băieți bolnavi, niciodată fete.

b) **Transmiterea dominantă legată de X.** În acest caz indivizii bolnavi vor avea genotipurile : X^AX^n și X^AX^A — la femeie, X^AY — la bărbat iar sănătoșii vor fi X^nY sau X^nX^n.

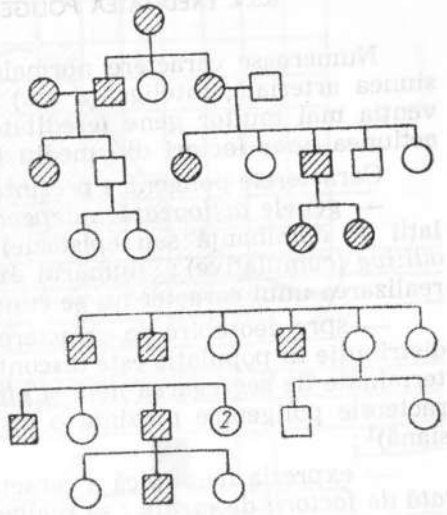
Din tabelul 12 ca și din figura 76, care redă un arbore ipotetic, o afecțiune dominantă legată de X, se remarcă respectarea criteriilor generale ale transmiterii dominante (continuitatea în succesiunea generațiilor, descendenți sănătoși din părinți sănătoși, părinți bolnavi care pot avea copii bolnavi, consanguinitatea absentă, frecventă mare). În plus există două particularități specifice transmiterii dominante gonosomale : tatăl bolnav transmite afecțiunea fetelor sale, niciodată la băieți (tab. 12, pct. 3) și din doi părinți bolnavi pot rezulta copii sănătoși, dar aceștia sînt numai băieți (tab. 12, pct. 4).

Tabelul 12

Transmiterea dominantă legată de X

Genotipuri X^nY sănătoși X^nX^n	Genotipuri bolnavi	X^AY X^AX^n ; X^AX^A
Combinații genetice parentale	Descendenți	
	Genotipuri	Fenotipuri
1. $X^AX^n \times X^nY$	X^AX^n, X^nX^n X^AY , X^nY	Jumătate din fete și din băieți vor fi bolnavi
2. $X^AX^A \times X^nY$	X^AX^n X^AY	Toți copiii indiferent de sex vor fi bolnavi
3. $X^nX^n \times X^AY$	X^AX^n X^nY	Toate fetele bolnave, toți băieții sănătoși
4. $X^AX^n \times X^AY$	X^AX^A, X^AX^n X^AY ; X^nY	Toate fetele bolnave și 1/2 băieți bolnavi ; 1/2 băieți sănătoși
5. $X^AX^A \times X^AY$	X^AX^A X^AY	Toți copiii bolnavi

Fig. 76. Arborele genealogic al unei afecțiuni dominante legate de X (ex : hipoplazia emailului).



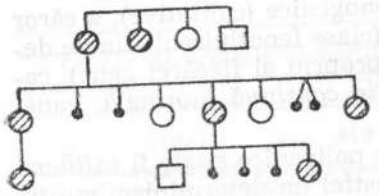


Fig. 77. Incontinentia pigmenti (letalitatea genei în stare homozigotă) (K l e i n, 1979).

Fig. 78. Transmiterea legată de cromosomul Y în cazul hipertrichozei urechii (J. M. R o b e r t, 1974).

Se cunosc mai multe exemple de boli ereditare cu transmitere dominantă gonosomală : rahitismul (hipofosfatemic) rezistent la vitamina *D*, nistagmusul congenital, hipoplazia emailului (dinți bruni), displazia ectodermică anhidrotică, keratoza foliculară, retinita pigmentară legată de sex etc.

În realitate, nici una din aceste afecțiuni nu este cu adevărat dominantă întrucît bărbații X^AY sînt mai afectați ca femeile X^AX^n ; mai mult, unele gene mutante (Incontinentia pigmenti) sînt letale în stare hemizigotă și determină moartea intrauterină a embrionilor de sex masculin, manifestîndu-se numai la femei (fig. 77). Rezultă deci, că mai curînd putem vorbi de o ereditate intermediară legată de X decît de una dominantă.

c) **Ereditatea legată de cromosomul Y (holandrică).** Acest mod de transmitere ereditară este caracteristic unor gene „autosomale" situate exclusiv pe cromosomul Y. Au fost citate mai multe afecțiuni, dar în prezent numai pentru hipertrichoza urechilor (peri lungi și numeroși pe pavilionul urechilor) există probe genealogice (fig. 78). Transmiterea este simplă, tată→fiu, cu toate persoanele de sex feminin normale.

Numeroase caractere normale (talia, greutatea, refracția, tensiunea arterială, inteligența ș.a.) și boli sînt determinate de intervenția mai multor gene (ereditate poligenică), asociată frecvent cu acțiunea unor factori din mediu (ereditate multifactorială).

Caracterele poligenice prezintă următoarele particularități :

— genele *acționează independent* unele de altele (nu există relații de dominanță sau epistazie) și *au efecte cantitative, mici și aditive* (cumulative) ; numărul exact al genelor care contribuie la realizarea unui caracter nu se cunoaște ;

— spre deosebire de caracterele monogenice (calitative), a căror distribuție în populație este discontinuă (clase fenotipice distincte determinate de segregarea netă și efectul propriu al fiecărei gene), caracterele poligenice prezintă o *distribuție continuă* (normală, gaussiană)[1] ;

— expresia fenotipică a caracterelor poligenice poate fi *influențată de factorii de mediu ;* se realizează astfel un determinism multifactorial în care ponderea factorilor genetici și de mediu diferă de la caracter la caracter.

Toate aceste particularități pot fi demonstrate prin studiul a numeroase caractere poligenice, normale sau anormale. Vom prezenta succint două exemple :

Exemplul 1. Numărul total al crestelor digitale la cele 10 degete este un caracter cantitativ determinat poligenic (încă din luna a IV-a a vieții fetale) și puțin influențat de mediu ; distribuția sa într-o populație neselectată (H o l t, 1961), este aproape continuă (fig. 79).

Exemplul 2. Ereditatea culorii pielii la om depinde în special de cantitatea de melanină ; ea variază de la o populație la alta și este determinată poligenic (2—6 gene după D a v e n p o r t și S t e r n). În cazul cel mai simplu intervin două perechi de gene alele : A și a B și b (în care A și B sînt dominante iar a și b sînt recesive) ; se presupune că genele A și B determină o cantitate de pigment egală cu 1 iar a și b cu zero. Negrii, homozigoți dominanți (AA ; BB), vor avea o cantitate de pigment=4 iar albii, homozigoți recesivi (aa ; bb)=zero. Din căsătoria : negru×alb rezultă mulatri (Aa ; Bb) cu o cantitate de pigment=2. Din căsătoria dintre doi mulatri pot apare : negri (N), mulatri-închiși (M.I.), mulatri (M), mulatri-deschiși (M.D.), albi (A) — în proporție de 1 : 4 : 6 : 1 (fig. 80). Aceste proporții rezultă din tabelul

[1] Reciproca nu-i valabilă căci nu totdeauna o distribuție continuă înseamnă poligenie ; de ex. : distribuția activității fosfatazei acide eritrocitare este continuă, deși enzima este determinată monogenic.

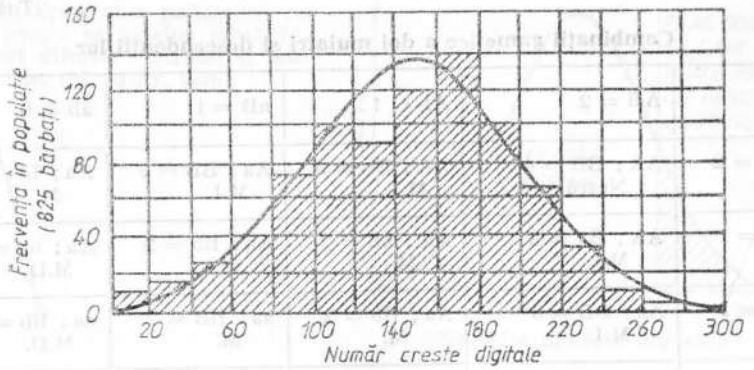


Fig. 79. Distribuția numărului total al crestelor digitale la un lot de 825 bărbați (H o l t).

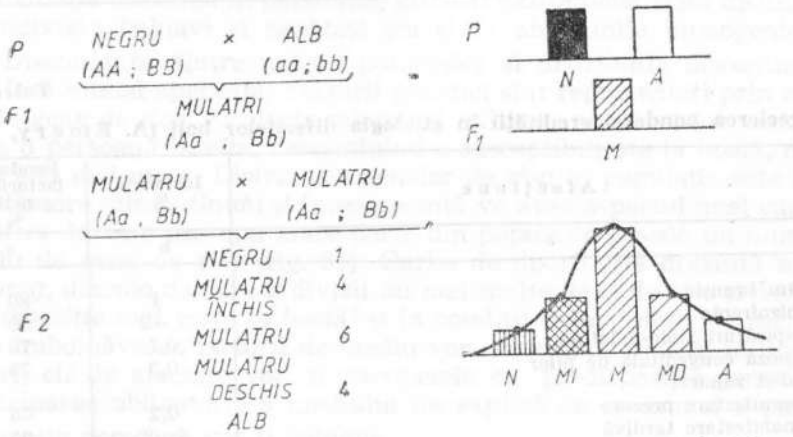


Fig. 80. Rezultatul încrucișărilor dintre persoane care au culoarea pielii diferită.

combinațiilor gametice ale mulatrilor (tab. 13) și grafic, ele au o distribuție continuă (gaussiană) (fig. 80). În realizarea culorii pielii intervin însă în afară de pigmenți și alți factori ce țin de individ (sex, vîrstă, grosimea pielii, stratul de grăsime) sau de mediu (alimentație, lumina solară). De aceea determinismul acestui caracter este multifactorial.

Numeroase afecțiuni din patologia umană (tab. 14) sînt determinate *multifactorial*. Ele au o componentă poligenică evidențiată prin caracterul familial al bolii și incidența mai mare la gemenii

Tabelul 13

Combinații gametice a doi mulatri și descendenții lor

	AB = 2	Ab = 1	aB = 1	ab = 0
AB = 2	AA ; BB = 4 Negru	AA ; Bb = 3 M.I.	Aa ; BB = 3 M.I.	Aa ; Bb = 2 M.
Ab = 1	AA ; Bb = 3 M.I.	AA ; bb = 2 M.	Aa ; Bb = 2 M.	Aa ; bb = 1 M.D.
aB = 1	Aa ; BB = 3 M.I.	Aa ; Bb = 2 M.	aa ; BB = 2 M.	aa ; Bb = 1 M.D.
ab = 0	Aa ; Bb=2 M.	Aa ; bb=1 M.D.	aa ; BB = 2 M.D.	aa ; bb = 1 Alb

Tabelul 14

Aprecierea ponderei eredității în etiologia diferitelor boli (A. Emery, 1979)

Afecțiune	Incidență %	Ponderea factorilor genetici %
a	b	c
Astm bronșic	4	80
Schizofrenie	1–2	80
Despicături labio-palatine	0,1	76
Stenoză congenitală de pilor	0,3	75
Diabet zaharat		
manifestare precoce	0,2	75
manifestare tardivă	2–3	35
Spondilită anchilozantă	0,2	70
Luxație congenitală de picior	0,5	70
Picior strîmb congenital	0,1	68
Boală coronariană	3	65
Hipertensiunea arterială esențială	5	62
Anencefalie și spina bifidă	0,5	60
Artrită reumatoidă	—	52
Ulcer gastro-duodenal	4	37
Boli congenitale de cord	0,5	35

Alte boli multifactoriale: alergie, scolioză congenitală, boala Hirschprung, debilitate mintală nespecifică, malformații urinare, gută ș.a.

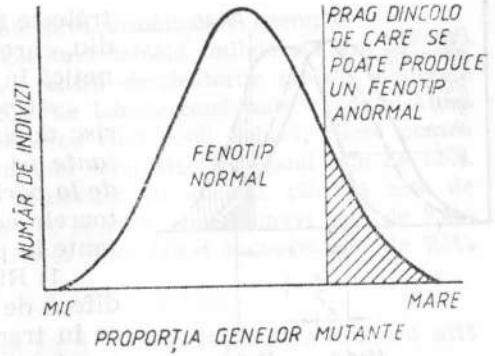


Fig. 81. Ereditatea poligenică cu efect prag ; se produc două fenotipuri diferite : normal și bolnav (Moody, 1976).

monozigoți (care au ereditați identice). Totuși, aceste boli nu prezintă o distribuție continuă în populație, întrucît există două clase distincte de indivizi : bolnavi și sănătoși (ca și în afecțiunile monogenice).

Discordanța dintre natura poligenică și distribuția discontinuă este însă numai aparentă. Factorii genetici sînt reprezentați prin mai multe gene de risc, cu efecte minore și aditive ; numărul lor variază de la o persoană la alta, determinînd o susceptibilitate la boală, mai mică sau mai mare. Distribuția genelor de risc în populație este întîmplătoare (discontinuă) și în consecință va avea aspectul unei curbe Gauss în care cea mai mare parte din populație posedă un număr mediu de gene de risc (fig. 81). Curba de distribuție prezintă însă un *prag*, dincolo de care indivizii au mai multe gene de risc și deci o *predispoziție mai mare la boală*[1] și în condiții defavorabile de mediu ei se îmbolnăvesc ; factorii de mediu vor determina *cînd* și, în unele cazuri, *cît* de afectate vor fi persoanele cu predispoziție genetică. Participarea obligatorie a mediului ne explică de ce numai o parte din aceste persoane vor fi bolnave.

Determinismul multifactorial presupune deci o componență ereditară poligenică (mai multe gene de risc), precum și o componentă de mediu. Componenta ereditară are o pondere diferită de la o boală la alta[2] (v. tab. 14, coloana c). Boala apare atunci cînd o persoană cu un număr important de gene de risc (depășește deci pragul de risc)

[1] În afara acestui model simplu, în care predispoziția genetică este normal distribuită și există un prag dincolo de care indivizii cu risc pot fi bolnavi, există și alte modele descrise de Edwards, Falconer.

[2] Ponderea factorilor genetici în variația unui caracter (în l. engleză — heritability) se determină prin compararea incidenței caracterului în populația generală și printre rude ; se notează cu h^2.

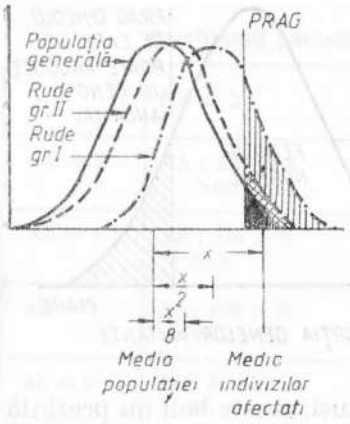


Fig. 82. Modelul eredității poligenice cu prag aplicat în cazul luxației congenitale de șold (Carter, 1969).

trăiește în condiții defavorabile de mediu, care transformă predispoziția genetică în boală.

Atingerea și depășirea pragului de risc depinde de numărul de gene mutante pe care o persoană le moștenește de la părinți. Acest lucru explică următoarele consecințe, deosebit de importante în practica sfatului genetic :

1) Riscul pentru o boală poligenică diferă de la o familie la alta (în timp ce în transmiterea monogenică el este constant).

2) Părinții bolnavului pot fi sănătoși.

3) Un individ afectat are un risc mai mare (2—5%) de a avea descendenți bolnavi, în comparație cu indivizii din populația generală.

Dacă o boală poligenică (ex. : luxația congenitală de șold) are o frecvență în populație cuprinsă între 0,1—0,5% atunci frecvența bolii printre rudele de gradul I ale bolnavului : părinți, frați, copii (cu 50% de gene în comun) este de 2—5%. Ea scade la jumătate din această valoare (1—2,5%) la rudele de gradul II : unchi, mătuși, nepoți (25% de gene în comun) iar la rudele de gradul III riscul se apropie de populația generală (fig. 82). Explicație : rudele bolnavului posedă mai multe gene de risc decît populația generală ; distribuția lor are aspectul unei curbe normale (continue) dar față de curba populației generale ea va fi deplasată spre dreapta, în direcția riscului mai mare ; deci printre rude proporția persoanelor ce depășesc pragul de risc va fi mai mare (fig. 82, zonele hașurate).

4) Dacă doi părinți sănătoși fără alte antecedente familiale, au un copil afectat, riscul de recurență la sarcinile următoare este de 2—5%.

5) Riscul de îmbolnăvire la descendenți crește peste 5% dacă :

a) bolnavul prezintă o formă mai gravă de boală ;

b) există mai multe persoane afectate printre rudele de gradul I sau II (riscul crește cu cît numărul de copii este mai mare) ;

c) bolnavul aparține unui sex care de obicei este mai puțin afectat de boli cu preponderență la unul din sexe (cum ar fi stenoza de pilor la bărbați și luxația congenitală de șold la femei) ;

d) au loc căsătorii între persoanele înrudite.

Aceste situații pot fi demonstrate prin următoarele exemple.

***Exemplul 1.* Un bolnav cu despicătură labială unilaterală are un risc de a avea un copil afectat de 2,5% ; pentru despicăturile labiale bilaterale riscul este de 4%, iar pentru despicăturile labiale combinate cu despicătură palatină riscul este de 6%. După nașterea unui copil bolnav, riscul pentru următorul copil este de 10%, iar după doi copii afectați, riscul este de 12%.**

***Exemplul 2.* Raportul sexelor bolnavilor cu stenoză pilorică este de 5 B : 1 F ; riscul unui bărbat bolnav de a avea copii bolnavi este de 2,4% pentru fete și 5,5% pentru băieți ; riscul unei femei bolnave este de 7,3% pentru fete și 19,4% pentru băieți.**

6) Cu cît afecțiunea este mai rară în populația generală, cu atît boala este mai frecventă printre rude.

7) Riscul de recurență este valabil pentru un defect similar sau asemănător care interesează același organ sau țesut.

Pe baza acestor date s-au elaborat anumite tabele de risc genetic utile în acordarea sfatului genetic la bolnavii cu afecțiuni multifactoriale (v. § 9.8.5, tabelul 21).

CAPITOLUL 7

VARIABILITATEA EREDITARĂ

Sensul larg al noțiunii de ereditate cuprinde nu numai determinarea (realizarea) și conservarea similitudinii biologice în succesiunea generațiilor de celule și organisme, ci și variabilitatea, realizată prin recombinări și mutații.

7.1. RECOMBINAREA GENETICĂ

Prin recombinare genetică înțelegem producerea unor *combinații genetice noi* (recombinanți), prin rearanjarea (reasortarea sau redistribuția) materialului genetic cuprins în două unități genetice diferite.

Recombinarea genetică este un proces aproape general în natură și reprezintă „una din cheile mecanismelor prin care se formează noi indivizi ce vor fi apoi testați, prin selecția naturală, în marea schemă a evoluției biologice" (W e t z e l, 1980).

Procesul de recombinare necesită o *asociere* intimă și apoi o *interacțiune* între două unități genetice diferite ; această „condiție" permite, printre altele, diferențierea dintre recombinarea genetică și mutație. Mecanismele de recombinare genetică sînt diferite la procariote și eucariote.

7.1.1. RECOMBINAREA GENETICĂ (NATURALĂ) LA PROCARIOTE

Recombinarea genetică la procariote se produce atunci cînd două molecule de ADN omologe sînt prezente în aceeași celulă. La virusuri (de ex. bacteriofagi) această condiție se realizează prin infecția simultană a unei celule cu mai multe particule virale, cu structură genetică diferită. La bacterii, recombinarea genetică se efectuează prin transferul unor fragmente de ADN de la o bacterie la alta prin feno-

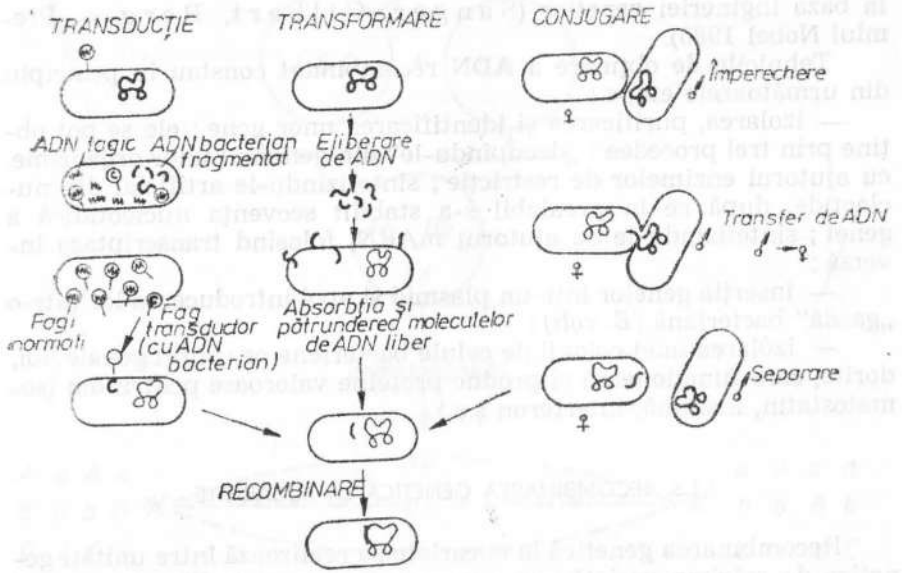


Fig. 83. Mecanisme de recombinare genetică (naturală) la procariote.

menele naturale de transformare[1] și conjugare bacteriană sau prin transducție[2]. Recombinarea genetică se poate produce între fragmentul de ADN exogen și o porțiune omologă a ADN-ului bacteriei receptoare, care va fi înlocuită de fragmentul exogen. Mecanismele de transfer sînt sistematizate în figura 83.

Un rol important în recombinarea genetică la procariote a fost atribuit recent transpozomilor, gene care își pot schimba poziția în genom (v. pag. 55).

7.1.2. ADN RECOMBINAT PRODUS IN VITRO

Fenomenele geneticii descrise mai sus sînt fenomene *naturale*. În ultimul deceniu s-au dezvoltat tehnici care produc in vitro *ADN recombinant*, prin mecanisme asemănătoare celor naturale. Ele stau

[1] Transformare bacteriană = modificarea proprietăților unei bacterii prin introducerea unor fragmente de ADN liber în genomul bacterian.

[2] Conjugarea bacteriană este transferul unei părți din genomul unei bacterii donatoare la o altă bacterie, cu care vine în contact. Transducția reprezintă transferul de ADN bacterian, prin intermediul unui bacteriofag, la o altă bacterie.

la baza ingineriei genetice (Sanger, Gilbert, Berg — Premiul Nobel 1980).

Tehnicile de obținere a ADN recombinant constau în principiu din următoarele etape :

— izolarea, purificarea și identificarea unor gene ; ele se pot obține prin trei procedee : „decupîndu-le" din genomul unor organisme, cu ajutorul enzimelor de restricție ; sintetizîndu-le artificial din nucleotide, după ce în prealabil s-a stabilit secvența nucleotidică a genei ; sintetizîndu-le cu ajutorul *m*ARN, folosind transcriptaza inversă ;

— inserția genelor într-un plasmid și apoi introducerea lor într-o „gazdă" bacteriană *(E. coli)* ;

— izolarea unei colonii de celule bacteriene ce conțin genele noi, dorite, care funcționează și produc proteine valoroase pentru om (somatostatin, insulină, interferon ș.a.).

7.1.3. RECOMBINAREA GENETICĂ LA EUCARIOTE

Recombinarea genetică la eucariote se realizează între unități genetice de mărime variată : genom, cromosom, genă. Ele se *asociază* prin fuziune nucleară în cursul fecundării (hibridare sexuală), în cazul recombinării genomice sau prin fenomenele genetice specifice meiozei primare, pentru recombinarea cromosomică și genică.

a) **Recombinarea genomică prin hibridare sexuată.** Recombinarea genomică se realizează în cadrul procesului sexual prin asortarea genomurilor din gameții care se fecundează. Reproducerea sexuată asigură nu numai continuitatea și păstrarea genelor și caracterelor de la părinți la copii cît și creșterea variabilității urmașilor. Cînd se fecundează doi gameți proveniți de la *indivizi diferiți genetic* descendenții vor prezenta o vitalitate sporită, calități noi, o adaptabilitate mai bună și o fertilitate crescută. Această vigoare (heterozis) a hibrizilor, rezultați prin încrucișarea unor organisme neînrudite și diferite ca structură genetică, este consecința heterogenității genetice (heterozigotism) care se creează la descendenți.

În cazul încrucișării unor *indivizi apropiați* sau înrudiți (consanguinitate), gradul de heterogenitate se reduce și fenomenul de *omogenitate* genetică se amplifică. Deci, recombinarea genomică este o sursă de variabilitate cu condiția ca genomurile ce se combină să fie cît mai diferite.

b) **Recombinarea cromosomică.** Recombinarea cromosomică se produce în cursul gametogenezei, între cromosomii omologi (cu origine diferită), prin fenomenele specifice meiozei primare. Recombinarea poate avea loc între cromosomi „întregi" (recombinare intercromosomică) sau între părți din cromosom (recombinare intracromosomică).

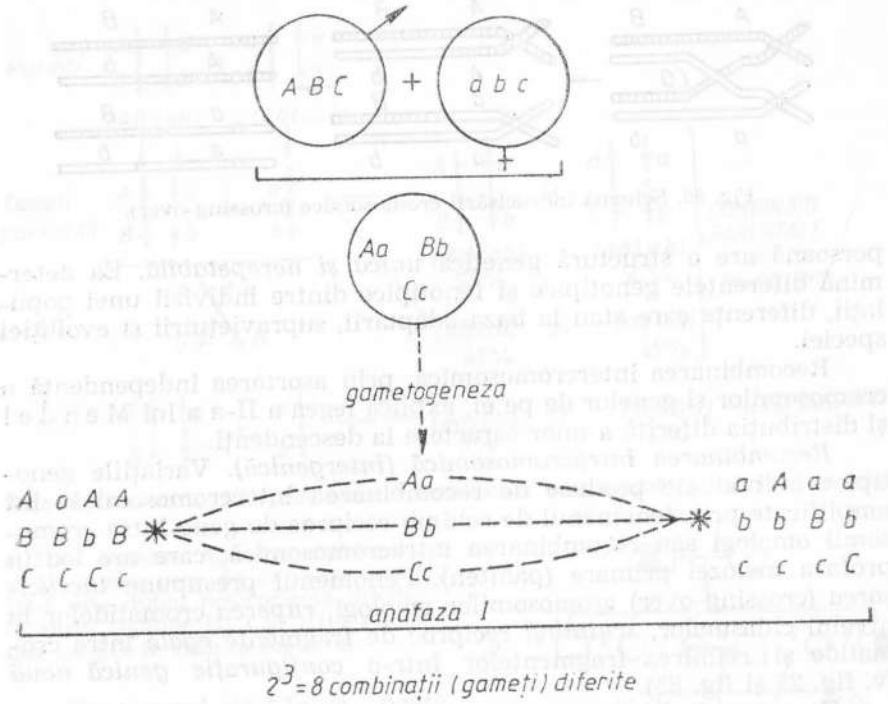


Fig. 84. Variabilitatea genotipică produsă prin asortarea independentă a cromosomilor omologi în anafaza I (organism ipotetic cu trei perechi de cromosomi $2n=6$).

Recombinarea intercromosomică. Aceasta se produce în cursul anafazei primare, cînd cromosomii ce formează o pereche de omologi, se separă (disjuncție) și apoi se dirijează spre celulele fiice, *independent* de alte perechi de omologi. Rezultă un număr mare de combinații genotipice distincte (fig. 84). La om se formează 2^{23} combinații deci peste 8 milioane de gameți diferiți (această cifră este valabilă pentru situația teoretică în care cromosomii se deosebesc printr-o singură genă). După fecundare vor rezulta 2^{64} combinații, valoare care depășește de 8 000 de ori populația actuală a globului pămîntesc ; de aceea se poate afirma că, datorită recombinării fiecare

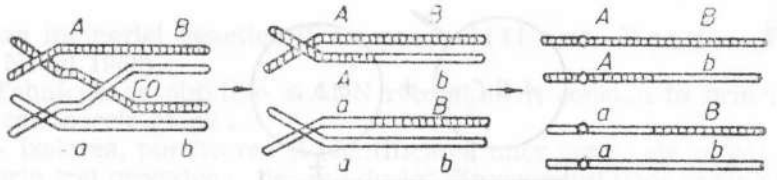


Fig. 85. Schema încrucișării cromosomice (crossing-over).

persoană are o structură genetică *unică și nerepetabilă*. Ea determină diferențele genotipice și fenotipice dintre indivizii unei populații, diferențe care stau la baza adaptării, supraviețuirii și evoluției speciei.

Recombinarea intercromosomică, prin asortarea independentă a cromosomilor și genelor de pe ei, explică legea a II-a a lui M e n d e l și distribuția diferită a unor caractere la descendenți.

Recombinarea intracromosomică (intergenică). Variațiile genotipice individuale produse de recombinarea intercromosomică sînt amplificate prin fenomenul de schimb reciproc de gene între cromosomii omologi sau recombinarea intracromosomică, care are loc în profaza meiozei primare (pahiten). Fenomenul presupune *încrucișarea* (crossing-over) cromosomilor omologi, *ruperea* cromatidelor la nivelul chiasmelor, *schimbul* reciproc de fragmente *egale* între cromatide și reunirea fragmentelor într-o *configurație genică nouă* (v. fig. 25 și fig. 85).

Cromosomii omologi care inițial erau diferiți prin originea lor (maternă și paternă) suferă o recombinare a genelor parentale.

Detectarea crossing-over-ului (CO) între două gene se face prin încrucișarea unui dublu heterozigot pentru acele gene și recesivul homozigot (fig. 86). Teoretic ar trebui să rezulte proporții egale de descendenți cu aceleași fenotipuri ca și părinții. În realitate, alături de combinațiile parentale *apar și combinații noi* (recombinanți) datorită CO produs la dublul heterozigot.

La om, fenomenul de CO și recombinare intracromosomică a putut fi evidențiat prin studiul transmiterii unor caractere anormale determinate monogenic. În figura 87, din căsătoria unui bolnav cu hemofilie cu o femeie sănătoasă dar heterozigotă pentru protanopie (absența vederii colorate pentru roșu)[1] rezultă patru copii sănătoși și un băiat cu protanopie (ce probează starea de heterozigot a mamei). Din încrucișarea II — 3 și II — 4, apar copiii : III — 1 cu protanopie și hemofilie, III — 2 cu hemofilie, III — 3 cu protanopie

[1] Hemofilia și protanopia se transmit recesiv gonosomal.

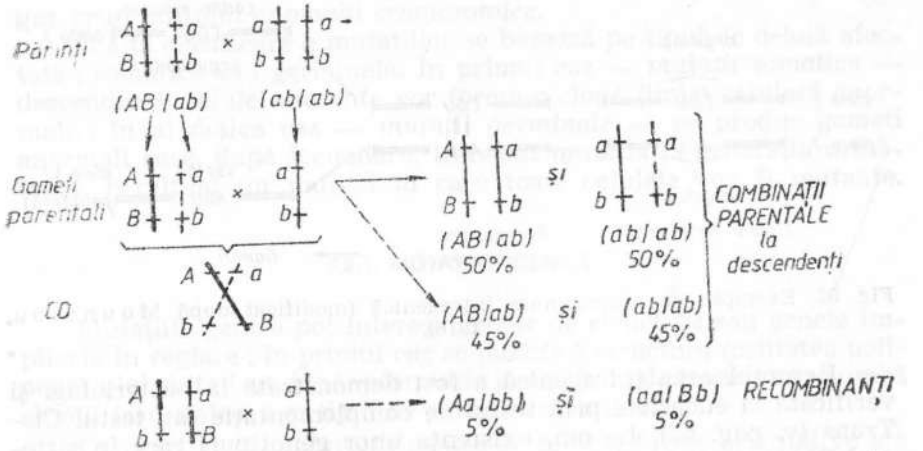


Fig. 86. Depistarea CO prin încrucișarea dublu heterozigot × homozigot recesiv.

și III-4 sănătos. Apariția copiilor III-2 și III-3 este ușor de explicat, întrucît III-3 este dublu heterozigotă (hN/Np) ; în cazul copiilor III-1 și III-4 s-a produs un CO în meioza maternă.

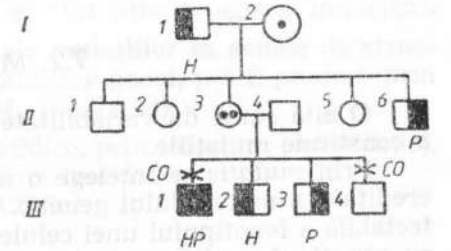


Fig. 87. CO în cazul unei familii cu hemofilie (*H*) și protanopie (*P*) (după K l e i n și D o d i n v a l, 1979).

Fenomenul de CO se poate produce și în mitoză (*CO somatic*), între cromatidele cromosomului. El a fost evidențiat prin autoradiografie (cu TH_3) de T a y l o r (1957) iar mai recent prin încorporarea de bromodezoxiuridină și colorație cu acridin-oranj, sub formă de schimburi între cromatidele surori (S.C.E.) (v. pag. 54). Numărul de schimburi într-o metafază (la aceeași doză de BrdU) este relativ constant ; el poate crește semnificativ sub acțiunea agenților mutageni și de aceea S.C.E. a devenit un bun test pentru aprecierea efectului mutagen al diferitelor substanțe.

c) **Recombinarea genică.** Se consideră că recombinarea poate avea loc în interiorul genei, între diferite subunități ale celor două gene alele (B e n z e r, 1957). Cea mai mică subunitate care poate fi schimbată între doi cromosomi omologi este *reconul* ; el corespunde unui singur nucleotid din ADN.

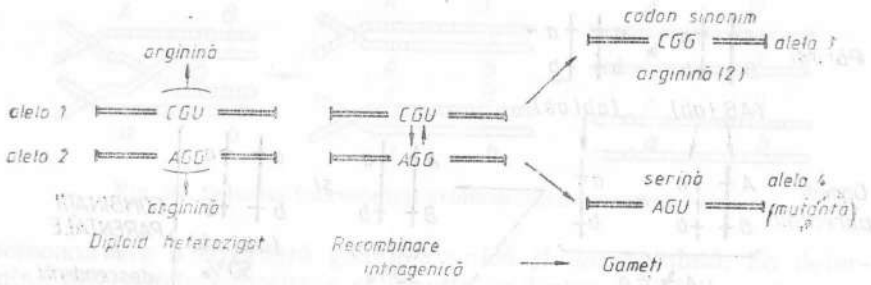


Fig. 88. Exemplu de recombinare intragenică (modificat după M o u n o l o u, 1976).

Recombinarea intragenică a fost demonstrată la bacteriofagi și verificată la eucariote prin testul de complementație sau testul Cis-Trans (v. pag. 57). La om, existența unor genotipuri rare în sistemul Rh se explică printr-o recombinare intragenică. Un exemplu de astfel de recombinare este prezentat în figura 88.

7.2. MUTAȚIILE

O altă sursă de variabilitate, alături de recombinarea genetică, o constituie mutațiile.

Prin *mutație* se înțelege o modificare nenaturală (anormală) și ereditară a materialului genetic. Ea poate produce o schimbare detectabilă a fenotipului unei celule sau individ. Celula sau organismul cu genotipul modificat, ca urmare a unei mutații a tipului normal („sălbatic"), se numește *mutant*.

În funcție de mărimea materialului genetic interesat — genă, cromosom, genom — se pot descrie trei tipuri de mutații, corespunzătoare fiecărei unități genetice interesate (după R i e g e r, 1976) :

— *mutații genice* ce pot interesa întreaga genă, mai multe nucleotide sau unul singur (perechea de nucleotide este cea mai mică unitate de mutație sau muton) ; ultimul tip este denumit mutație punctiformă ;

— *mutații cromosomice* sînt modificări structurale ale cromosomilor ce constau în pierderea, cîștigul sau rearanjarea unor segmente din cromosom ;

— *mutații genomice* sînt modificări ale numărului diploid (46) de cromosomi întregi, afectînd fie 1—2 perechi cromosomi (aneuploidie), fie toți cromosomii, prin adăugarea a 1—2—3 seturi haploide (poliploidie).

Deseori, ultimile două tipuri de mutații sînt reunite într-un singur grup intitulat *anomalii cromosomice*.

O altă clasificare a mutațiilor se bazează pe tipul de celulă afectată : somatică sau germinală. În primul caz — *mutații somatice* — descendenții celulei mutante vor forma o clonă (linie) celulară anormală ; în al doilea caz — *mutații germinale* — se produc gameți anormali care, după fecundare, transmit mutația la generația următoare, rezultînd un individ în care toate celulele vor fi mutante.

7.2.1. MUTAȚIILE GENICE

Mutațiile genice pot interesa genele de structură sau genele implicate în reglare ; în primul caz se modifică structura (calitatea polipeptidului sintetizat după informația genei, în al doilea caz se schimbă ritmul (cantitatea) sau tipul de proteină sintetizată.

Ca rezultat al mutațiilor genice se produc forme alternative ale genei, numite alele. Mutațiile genice pot apare *spontan*, în absența unor cauze determinabile, sau pot fi *induse* de o serie de agenți fizici, chimici sau biologici din mediu ; ei sînt numiți agenți mutageni.

a) **Mecanismele de producere ale mutațiilor în genele de structură.** Modificări în structura nucleotidică a genei, pot fi produse prin următoarele mecanisme (după J. M. R o b e r t) :

— alterări ale secvenței nucleotidice, prin înlocuire (substituție), inversie, deleție, inserție (adiție) de nucleotide ;
— recombinări intragenice și CO inegal ;
— reversie ;
— duplicații și hiperduplicații.

Substituția unui singur nucleotid[1] prin alt nucleotid, fie de același tip (purinic sau pirimidinic) fie de un tip diferit de cel inițial, este cea mai frecventă posibilitate de modificare genică. Astfel din circa 130 de variante anormale ale hemoglobinei umane, determinate genetic, 120 sînt produse prin substituție.

Substituția duce la *modificarea unui singur codon* (sens sau non sens). Schimbarea unui codon sens va determina unul din următoarele trei efecte :

— schimbarea aminoacidului codificat de codonul inițial (normal) prin alt aminoacid, codificat de codonul substituit (ex. hemoglobina

[1] Substituția se poate produce printr-o eroare de copiere datorită fenomenului de tautomerie care permite împerecherea neobișnuită A-C și T-G, în loc de A-T și G-C.

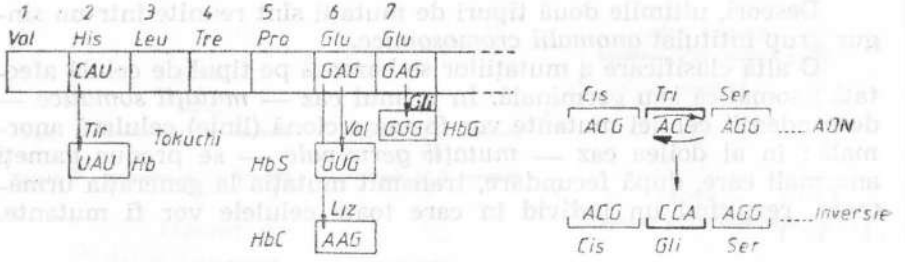


Fig. 89. Exemple de mutaţii genice prin substituţie în catena beta a hemoglobinei.

Fig. 90. Inversie nucleotidică.

anormală Hb.S rezultă din Hb.A_1 prin înlocuirea în catena beta, poziţia 6, a acidului glutamic cu valina — fig. 89) ;

— oprirea sintezei proteinei, în cazul în care noul codon format prin substituţie este un codon non sens sau stop (UAA, UAG şi UGA) ;

— păstrarea structurii iniţiale (normale) a proteinei deoarece codonul rezultat prin substituţie este „sinonim" cu cel modificat ; în acest caz, uneori se reduce rata de sinteză a proteinei, întrucît translaţia necesită un alt tip de *t*ARN izoacceptor dar disponibil într-o cantitate mai mică în celulă.

Substituţia poate interesa uneori şi un codon non sens sau stop (terminator) : UAA sau UAG pot deveni CAA sau CAG, codoni care semnifică glutamina. În acest caz sinteza polipeptidului continuă pînă la un nou codon stop. Un exemplu de „elongaţie a catenei" îl constituie o altă Hb. anormală — Hb. CS (Hb. Constant Spring) — a cărei catenă alfa are 172 aminoacizi în loc de 141 ; secvenţa adiţională de 31 aminoacizi începe într-adevăr cu glutamină.

Menţionăm că substituţia poate interesa doi sau chiar mai mulţi aminoacizi distincţi, separaţi, din catena unui lanţ polipeptidic ex : Hb. C-Harlem = 2 alfa 2 beta$^{6\ Glu \rightarrow Val\ ;\ 73\ Asp \rightarrow Asn}$).

Inversia unui nucleotid prin alt nucleotid va duce la modificarea unui codon şi lectura sa în sens invers (fig. 90). Consecinţele inversiei sînt aceleaşi ca şi ale substituţiei.

Prin *deleţie* se înţelege lipsa a una sau mai multe perechi de nucleotide din molecula de ADN. Natura anomaliei produse va depinde de numărul de perechi de nucleotide implicat în deleţie.

Dacă lipseşte o singură pereche de nucleotide se produce o decalare a cadrului de lectură a codului genetic (mutaţii „frame shift") ; lectura este incorectă şi se sintetizează o proteină în care toţi aminoacizii, situaţi dincolo de locul deleţiei, vor fi modificaţi (ex. : Hb. Wayne, fig. 91). Dacă numărul

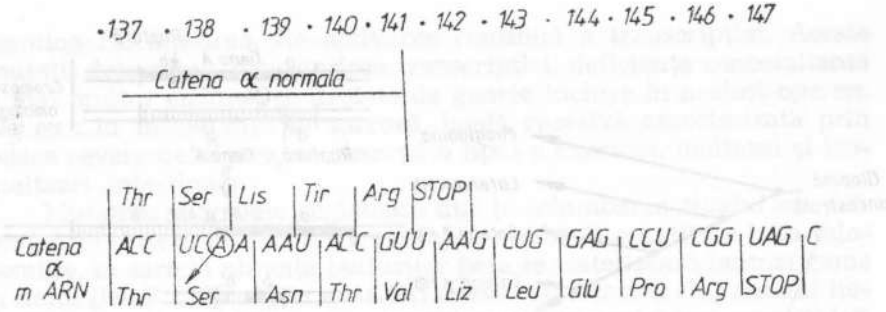
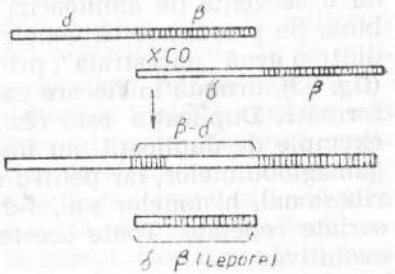


Fig. 91. Hemoglobina Wayne — exemplu de mutaţie genică produsă prin deleţia unui nucleotid. (Se observă decalarea cadrului de lectură după locul mutaţiei, anularea codonului stop şi elongaţia catenei pînă la un nou codon stop.)

de nucleotide deletate este un multiplu de trei, atunci în catena polipeptidică determinată de gena mutantă vor lipsi unul sau mai mulţi aminoacizi (în Hb. Gun-Hill, sînt absenţi cinci aminoacizi din catena beta : 91—95). Uneori se poate realiza deleţia completă a unei gene. În alfa-talasemii nu se produc lanţurile alfa ale hemoglobinei pentru că gena corespunzătoare lipseşte din genom (Roberts, 1979) ; în locul lor se sintetizează alte tipuri de lanţuri de exemplu Hb. H=4 beta sau Hb. Bart=4 gama.

Inserţia sau adiţia înseamnă introducerea unui nucleotid în mesajul unei gene ; din punctul de inserţie lectura codonilor se va face decalat, fals, realizîndu-se o proteină cu secvenţă anormală.

CO inegal. Realizarea fenomenului normal de CO în meioza primară presupune sinapsa precisă genă la genă în lungul cromosomilor, urmată de un schimb egal de material. Dacă nu se produce împerecherea perfectă a regiunilor omologe şi are loc un CO între porţiunile *nealiniate* se produce o rearanjare a secvenţelor de ADN şi deci o modificare a structurii polipeptidelor codificate de aceste secvenţe.



Un exemplu de CO inegal îl reprezintă Hb. Lepore, care conţine catene alfa normale asociate cu catene anormale ; acestea încep cu o secvenţă de aminoacizi identică cu catena delta şi se continuă cu o sec-

Fig. 92. Modul de producere al Hb. Lepore prin CO inegal (după Harris, 1975).

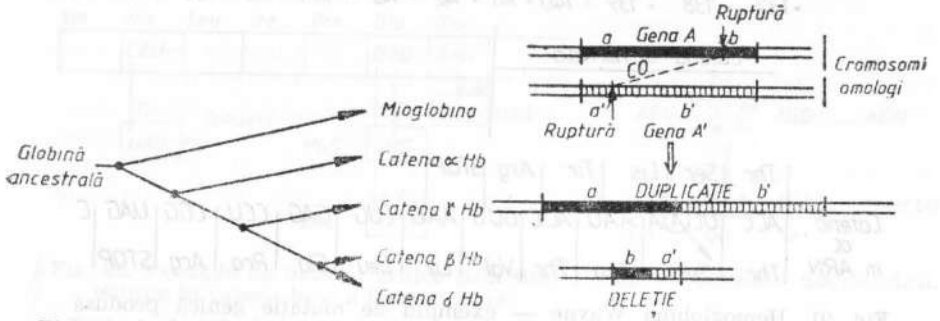


Fig. 93. Evoluția genelor mioglobinei și catenelor α, β, γ, δ, a hemoglobinei.

Fig. 94. Mecanismul de realizare al duplicației (după Harris, 1975).

vență a catenei beta normale (fig. 92). Hibridul delta — beta (Lepore) rezultă printr-un CO inegal. Un alt exemplu de CO inegal este Hb. Kenya, în care catena anormală rezultă dintr-o „fuziune" a unor părți din catenele gama și beta.

Reversia (mutația supresivă). Reversia este o mutație care intereseză o altă mutantă, determinînd revenirea la fenotipul normal (sălbatic). Reversia adevărată transformă codonul mutant în normal iar reversia numită supresivă produce o a doua mutație, diferită ca poziție de prima dar care corijează efectul ei. Exemplu Hb. Harlem prezintă prima mutație în catena beta$^{6\ Glu \rightarrow Val}$ ca și Hb. S dar efectul ei de transformare a hematiilor în „seceră" este anulat de o a doua mutație : beta$^{13\ Asp \rightarrow Asn}$. Situația se repetă și în cazul hemoglobinei Memphis/S : alfa$^{23\ Glu \rightarrow Gln}$; beta$^{6\ Glu \rightarrow Val}$.

Duplicații și hiperduplicații. Catenele polipeptidice alfa, beta, gama și delta, care se găsesc în hemoglobinele normale A_1, A_2 și F au o secvență de aminoacizi asemănătoare și apropiată cu mioglobina. Se presupune că genele care determină aceste proteine provin dintr-o genă „ancestrală", printr-o serie succesivă de duplicații genice (fig. 93), urmată în fiecare caz de o evoluție divergentă a produselor formate. Duplicația este rezultatul unui CO inegal (fig. 94). Alte exemple de duplicații au fost descrise în cazul haptoglobinelor și gamaglobulinelor, iar pentru unele gene, ce controlează sinteza ARN ribosomal, histonelor ș.a., s-au descris hiperduplicații sau duplicații seriate repetate. Toate aceste fenomene au o deosebită importanță evolutivă.

b) **Mutații în genele de reglare.** Sinteza proteinelor codificate de genele de structură este reglată prin intervenția unor gene operatoare și reglatoare (v. § 5.4.1). Mutațiile în gena operatoare pot determina fie blocarea, fie activarea continuă a transcripției. Aceste mutații determină, prin oprirea transcripției, deficiența concomitentă a mai multor enzime, controlate de genele incluse în același operon. De ex : în intoleranța la sucroză, boală recesivă caracterizată prin pusee severe de diaree, se observă o lipsă a sucrazei, maltazei și izomaltazei intestinale.

Mutațiile în genele reglatoare duc la schimbarea *tipului sau ritmului* de sinteză proteică. Un exemplu posibil îl constituie beta-talasemiile, în care în absența lanțurilor beta se sintetizează lanțuri gama și delta (Hb.F și Hb.A_2 în cantități crescute). Acestea sînt anemii hemolitice cronice, produse prin apariția unor hemoglobine „anormale", ca urmare a unor defecte în sinteza lanțurilor beta.

Un alt exemplu de mutații în genele de reglare ar putea fi reprezentat de porfiria acută intermitentă, boală recesivă în care printr-o tulburare a metabolismului porfirinelor se produce un exces de porfirine și secundar, urine de culoare roșie, fotosensibilitatea pielii ș.a. Aceasta se explică fie prin producerea unui represor inactiv, care nu blochează gena operatoare, fie prin mutația acestei gene care este insensibilă la represor.

c) **Originea mutațiilor genice la om.** Mutațiile genice pot fi spontane sau induse. Primul tip este determinat de factori necunoscuți, imposibil de definit sau obiectivat de un observator. Al doilea tip de mutații sînt produse prin acțiunea unor factori cunoscuți : fizici, chimici sau biologici.

Mutațiile spontane — ar putea fi determinate de radioactivitatea naturală (reprezentată de razele cosmice, radioactivitatea terestră permanentă și iradierea internă). Ele ar reprezenta 1,5% din totalul mutațiilor înregistrate la om (Frezal, 1971).

Se apreciază că iradierea totală determinată de sursele naturale inevitabile, corespunde unei doze medii anuale de 125 miliremi (J. H. Robert, 1972) sau 3 r/generație (perioadă de 30 de ani).

Există evident variații regionale (geografice) determinate de soluri cu radioactivitate sporită sau de altitudine înaltă (cantitate mai mare de raze cosmice). Logic ar fi ca frecvența unor afecțiuni ereditare să difere de la o localitate la alta, în corelație cu valoarea iradierii locale. Pînă în prezent, această deducție n-a fost verificată prin cercetările efectuate, dar bunul simț ne arată că efectul iradierii naturale trebuie să fie minim, căci altfel în cursul istoriei unele regiuni cu iradiere crescută ar fi devenit „celebre" prin abundența patologiei congenitale și genetice.

O problemă în studiu rămîne creșterea radioactivității ambiante, determinată eventual de activități umane (centrale nucleare, extracție

de minereu radioactiv, explozii nucleare ş.a.). Ea se face cu doze mici care generează o creştere slabă dar reală a frecvenţei bolilor dominante (Dutrillaux, 1975).

Mutaţiile induse sînt determinate de factori (agenţi) mutageni care au capacitatea de a produce mutaţii cu o frecvenţă superioară mutaţiilor spontane. Factorii mutageni la om sînt fizici (radiaţii ionizante), chimici (analogi ai bazelor azotate, agenţi alchilanţi) şi, probabil, biologici (virusuri).

Efectul mutagen al *iradierii experimentale* a fost demonstrat în 1927 de H. J. Müller (Premiul Nobel, 1946) la *Drosophila*. El a stabilit următoarele concluzii :

— numărul de mutaţii induse este direct proporţional cu doza de iradiere aplicată ;

— radiaţiile ionizante produc mutaţii chiar în doze mici, căci nu există un prag la acţiunea lor mutagenă ;

— efectul radiaţiilor este cumulativ, indiferent de distribuţia lor în timp ; ceea ce contează este doza totală primită (totuşi s-a observat că iradierea cronică are un efect de 2—3 ori mai mic ca iradierea acută).

Omul este expus iradierii artificiale în acţiunile de radiodiagnostic, în industria nucleară sau în urma diferitelor accidente (inclusiv explozii nucleare). Se evaluează că iradierea totală (naturală şi artificială) este de 6,9 r pentru o perioadă de 30 de ani (doza medie pe gonade). Orice procedură radiodiagnostică sau terapeutică este teoretic mutagenă. Practic, lucrul este valabil pentru iradierile importante ; există puţine dovezi că iradierile diagnostice, ce utilizează doze foarte mici, cresc semnificativ „doza primită pe gonade" (Johns, 1961) şi deci au un efect genetic vizibil (totuşi iradierile pe bazin se consideră periculoase).

În evaluarea riscului genetic la diferite radiaţii trebuie să se ţină cont de „doza de dublare", adică valoarea de iradiere dincolo de care proporţia mutaţiilor spontane se dublează. La om se evaluează această doză la 30—80 r per generaţie, deci destul de departe de doza de 6—7 r pe care o primeşte spontan o persoană în acelaşi interval. Cu toate acestea, este obligatoriu să asigurăm o protecţie perfectă a individului şi mediului faţă de radiaţii şi să evităm orice iradiere excesivă.

Efectul mutagen al *substanţelor chimice* a fost descoperit în timpul celui de-al doilea război mondial, de o echipă de geneticieni englezi care au demonstrat acţiunea mutagenă a iperitei. De atunci numărul cercetărilor ca şi al substanţelor chimice cunoscute a crescut enorm. „Omul este expus în prezent la acţiunea a circa jumătate de milion de substanţe chimice... în fiecare an se sintetizează 30 000 de

substanţe noi, din care cel puţin 15 sînt sigur mutagene... trăim într-un mediu mutagen" (C. Maximilian, 1975). Din fericire, la om nu s-au putut demonstra efecte certe mutagene decît pentru un număr mic de substanţe. Datele obţinute pe animale de laborator sau prin cercetările de genetică bacteriană nu pot fi extrapolate la om, deoarece fiecare specie are o structură genetică proprie şi deci reacţionează diferit la aceeaşi substanţă.

Substanţele chimice mutagene pot fi grupate în două categorii :

— substanţe ce *interferează sinteza ADN*. De ex : analogi ai bazelor purinice sau pirimidinice (ex. : 5-bromo-uracilul, analog al timinei sau 2-aminopurina, analog al adeninei), care schimbă secvenţa nucleotidelor prin erori de împerechere ; citostaticele, care blochează sinteza ADN (azaserina, mitomicina C) ;

— substanţe ce *alterează structura ADN* ca de ex. : agenţii alchilanţi (iperita, beta-propiolactona, epoxizii) sau acidul nitros, acridinele ş.a.

Sînt unele substanţe mutagene a căror acţiune nu a putut fi stabilită. Important de reţinut este însă faptul că în prezent sîntem „înarmaţi" cu o metodologie adecvată pentru testarea prealabilă a efectului posibil mutagen al oricărui produs nou sintetizat de industria chimică ; folosirea lui în viaţa şi activităţile omului este condiţionată de rezultatul acestor teste.

Un alt grup de factori mutageni îl reprezintă probabil *virusurile*, dar posibilitatea lor de a produce la om mutaţii genice este discutabilă şi cercetările efectuate pînă în prezent nu permit nici o concluzie.

* * *

În încheierea discuţiei la acest capitol este necesar să precizăm că apariţia mutaţiilor genice la om poate fi influenţată de *vîrsta părinţilor*. Cu cît părinţii sînt mai în vîrstă cu atît riscul de a acumula mutaţii şi a le transmite copiilor este mai mare. Acest fenomen a fost implicat în cazul naşterilor unor copii afectaţi de boli prin mutaţii genice (în special dominante) din părinţi sănătoşi. Astfel, în unele cazuri izolate de acondroplazie (nanism disproporţionat : trunchi normal, membre scurte, cap mare) s-a observat o vîrstă paternă avansată ; vîrsta crescută a ambilor părinţi este implicată în cazul mutaţiilor produse de radioactivitatea naturală ; vîrsta maternă ar juca un rol în apariţia mutaţiilor cauzate de acţiunea unor agenţi toxici şi metabolici (Frezal, 1972).

d) **Frecvenţa (rata) mutaţiilor.** Frecvenţa medie cu care se produce un eveniment mutaţional particular, per celulă (sau individ) şi per generaţie se numeşte *rată de mutaţie* (Rieger, 1976). Ea se

apreciază prin diferite metode (fenotipice directe și indirecte ; demografice) bazate pe numărul subiecților cu mutație[1], depistați într-o anumită zonă și perioadă de timp.

Rata mutațiilor spontane variază pentru diferiți loci, între anumite limite : 1 : 25 000 (sau 4.10^{-5}) — 1 : 1 000 000 (sau 1.10^{-6}) per gamet și generație (tab. 15). Există de asemenea variații regionale căci beta-talasemiile sînt mai frecvente în Sicilia, aniridia și condrodistrofiile în Țările Scandinave, epiloia în Anglia, coreea Huntington și neurofibromatoza în S.U.A.

Tabelul 15

Rata mutațiilor spontane pentru cîteva gene umane, calculată la 100 000 gameți per generație
(după Freye, 1978 ; Emery, 1979 ; Klein, 1979)

Caracter	Mod de transmitere	Rata de mutații
Hemofilie B	RG	0,2—0,5
Sdr. Waardenburg	RA	0,4
Aniridie	DA	0,5
Coree Huntington	DA	0,5
Microcefalie	RA	0,5
Sdr. Marfan	DA	0,5
Sdr. Orofaciodigital	DA	0,5
Acondroplazie	DA	0,6—1,3
Incontinentia pigmenti	DA	0,6—2,0
Exostoze multiple	DA	0,6—0,9
Distrofie miotonică	DA	0,8
Epiloia	DA	0,8—1,7
Polipoză intestinală	DA	1—3
Condrodistrofie	DA	1—14
Hemofilie A	RG	2—5,7
Retinoblastom	DA	2—7
Anomalie Pelger-Kern	DA	2,7
Albinism	RA	2,8
Cecitate la culori	RG	2,8
Distrofie musc. Duchenne	RG	4—9
Rinichi polichistic	DA	6,5—12
Neurofibromatoză (S.U.A.)	DA	10
Beta talasemia (Italia)	DA	46

Frecvența indivizilor cu mutație într-o populație este diferită de cea de la naștere, deoarece exprimă echilibrul dintre rata mutației

[1] Determinările sînt mai simple pentru mutațiile dominante sau recesive gonosomale și se fac după formula :

$$p = \frac{n}{2N} \times \frac{\text{număr copii cu mutație născuți din părinți sănătoși}}{2 \times \text{numărul total de nașteri}}.$$

genei și eficiența selecției ce acționează pentru eliminarea ei. Se apreciază că *1—2% din persoane* au un efect determinat de mutația unei gene. La aceasta se adaugă faptul că fiecare individ este heterozigot (purtător) de circa 6—10 gene recesive și posedă tot în stare heterozigotă 3—5 gene letale (care dacă vor fi în stare homozigotă la descendenți vor produce moartea lor). Se observă clar că *„povara genetică"* impusă de mutațiile genice la om este importantă.

e) **Consecințele mutațiilor genice.** *Efectul primar* al mutațiilor genice îl reprezintă modificarea secvenței aminoacizilor în moleculele polipeptidice sintetizate pe baza informației acestor gene (ele sînt produsul primar al genei respective). Efectul biologic al acestei modificări depinde de *tipul* de aminoacid substituit și de *locul* său particular în molecula polipeptidică. Astfel, s-au descris mai mult de 130 de variante, determinate genetic, ale hemoglobinei umane A_1 (Stomatovannopoulos, 1972). Cele mai multe mutații au loc în părțile externe neimportante ale moleculei și sînt benigne ; numai mutațiile care interesează aminoacizii din „situs-urile" de contact dintre lanțurile polipeptidice ale tetramerului de hemoglobină sau dintre catena polipeptidică și hem, determină o modificare a conformației moleculare a hemoglobinei și un efect fenotipic (boală).

Dacă mutațiile vor modifica structura sau ritmul de sinteză al unei enzime atunci se produce o alterare (bloc complet sau parțial) a unei căi metanolice (v. § 9.6).

Efectul primar este urmat de o multitudine de *efecte secundare* (spre ex. v. fig. 34) care vor determina un fenotip modificat.

După valoarea adaptativă și consecințele mutațiilor genice asupra structurii și funcției organismelor ele se pot împărți în mai multe grupe :

— mutații neutre — care produc polimorfismul biologic intraspecific (variantele normale), admirabil exemplificat prin grupele sanguine, serice sau tisulare ; selecția „tolerează" aceste variante și realizează între ele un echilibru (v. § 8.4) ;

— *mutații deviante* (defavorabile) care antrenează un handicap mai mult sau mai puțin sever și creează fie o veritabilă „boală", fie numai o predispoziție la boală ; unele din ele sînt „mutații letale sau subletale" deoarece influențează decisiv viabilitatea și reproducerea individului ;

— *mutații evoluante* cu valoare adaptativă mai mare ca normalul ; ele „produc indivizi" mai bine adaptați, mai rezistenți la mediu, deci mai fecunzi ; în acest grup se pot include duplicațiile unor gene, cu valoare evolutivă deosebită.

Efectul mutațiilor genice depinde și de *tipul de celulă* afectată : germinală sau somatică. Mutațiile germinale se transmit prin gameți

la descendenți, cele somatice nu se transmit la urmași dar determină apariția unor clone anormale ; în cazul în care aceste clone persistă (nu sînt eliminate de organism) și evoluează, vor modifica structura și funcția unui țesut sau organ. Ca exemple de mutații somatice pot fi citate : zonele albăstrui din iris la persoanele cu ochi căprui sau bruni (heterocromie iriană parțială) ; apariția de hematii A sau B la persoane cu grup sanguin AB (prin incapacitatea sintezei ambelor antigene) etc.

Mutațiile somatice prin clonele anormale pe care le produc și secundar prin modificările morfo-funcționale ale organelor, au fost implicate în geneza cancerului și accelerarea procesului de îmbătrînire al organismului.

7.2.2. ANOMALIILE CROMOSOMICE

a) **Tipuri de anomalii.** Anomaliile cromosomice sînt modificări ale numărului sau structurii cromosomilor. Ele sînt anomalii *cantitative* ale materialului genetic (care structural este normal deoarece genele nu suferă modificări).

Anomaliile numerice pot fi de două tipuri : aneuploidii și poliploidii. Primul tip interesează de regulă o pereche de cromosomi, mai rar două și este reprezentat cel mai frecvent de prezența în plus a unui cromosom sau *trisomie* (tri) : $2n+1=47$; trisomiile pot fi autosomale (ex : tri 21, tri 18, tri 13 ș.a.) sau gonosomale (ex : tri XXY, tri XXX, tri XYY). Există rare cazuri de *tetrasomie* ($2n+2=48$) sau pentasomie ($2n+3=49$) dar acestea sînt aproape exclusiv gonosomale. Se poate ca dintr-o pereche de cromosomi omologi să lipsească unul și atunci se produce o monosomie ($2n-1=45$) ; sînt viabile monosomia X (sau 45, X) și, probabil monosomia 22.

Poliploidiile se caracterizează prin prezența în plus a 1—2—3 garnituri haploide la numărul diploid normal : $2n+n=3n$ sau *triploidie* (69 cromosomi), $2n+2n=4n$ sau *tetraploidie* (92 cromosomi). Feții poliploizi sînt de obicei neviabili.

Anomaliile de structură ale cromosomilor sînt modificări ale formei (morfologiei) cromosomilor însoțite de modificarea cantității (±) de material genetic sau de o modificare a ordinei genelor. Ele sînt de mai multe tipuri (deleții, cromosomi inelari, duplicații, inversii, translocații, isocromosomi) — și pot interesa autosomii sau gonosomii. În cazul în care prin modificarea structurii se produce o pierdere sau un cîștig de material genetic, anomaliile sînt *neechilibrate ;* ele realizează monosomii sau trisomii parțiale (ale unui segment cromosomic). Dacă modificarea formei determină numai o

rearanjare a genelor cu păstrarea cantității, integrității genelor și mecanismelor de reglare, se realizează anomalii *echilibrate* (de ex : translocațiile reciproce echilibrate și inversiile) ; ele nu modifică de regulă fenotipul.

Anomaliile cromosomice pot fi *omogene* (cînd sînt prezente în toate celulele corpului) sau în *mozaic*. În ultimul caz, există linii (clone) celulare cu cariotipuri diferite (spre ex : normal/trisomie).

În sfîrșit, putem clasifica anomaliile cromosomice, în raport cu momentul ontogenetic al producerilor în : *anomalii constituționale* (prezente la naștere) și *dobîndite* ulterior în cursul vieții postnatale.

b) **Mecanismele de producere ale anomaliilor cromosomice.** *Anomaliile numerice* ale cromosomilor rezultă în urma unor *erori de distribuție ale materialului genetic* în cursul diviziunii (v. § 6.2. și 6.3) : nedisjuncție și întîrziere anafazică.

Nedisjuncția cromosomică (nesepararea cromosomilor omologi) în anafaza meiozei I produce gameți anormali care, după fecundare, vor da un zigot anormal (cu o anomalie omogenă) ; un rezultat similar va avea *nedisjuncția cromatidiană* în anafaza meiozei II (v. pag. 106). Nedisjuncțiile pot afecta ovogeneza sau spermatogeneza, deci originea anomaliei cromosomice poate fi maternă (trisomiile autosomale, XXY) sau paternă (majoritatea cazurilor de monosomie X).

Nedisjuncția poate interveni și în cursul mitozei, în special în timpul diviziunilor de segmentare ale primelor stadii embrionare. În aceste cazuri se produce, prin nedisjuncția cromatidiană (v. fig 100) *un mozaic* cu linii celulare normale, trisomice și eventual monosomice (dacă acestea sînt valabile). Un efect asemănător rezultă și prin întîrziere anafazică (v. pag. 100) dar mozaicul format va fi alcătuit din celule normale și monosomice.

Liniile (clonele) anormale sînt numeric cu atît mai importante cu cît eroarea de distribuție are loc *mai precoce* în cursul dezvoltării. Ele pot afecta unul sau mai multe țesuturi și pot evolua diferit (selecție in vivo) ; de aceea cînd se suspectează un mozaic, se va studia cariotipul în sînge și fibroblaști, numărînd mai multe mitoze (cel puțin 32), pentru a găsi cel puțin 3 celule anormale identice, și repetînd investigațiile la diferite perioade de timp.

Triploidiile se pot produce printr-o tulburare meiotică (neexpulzia primului globul polar) care formează ovule diploide (diginie) ce devin zigoți triploizi după fecundare. Un alt mecanism îl reprezintă fecundarea unui ovul de către un spermatozoid diploid (diandrie) sau de către doi spermatozoizi (dispermie). Tetraploidiile sînt rare în stare omogenă și rezultă fie prin fuziunea a două celule diploide, fie prin replicarea nucleară neurmată de diviziune celulară.

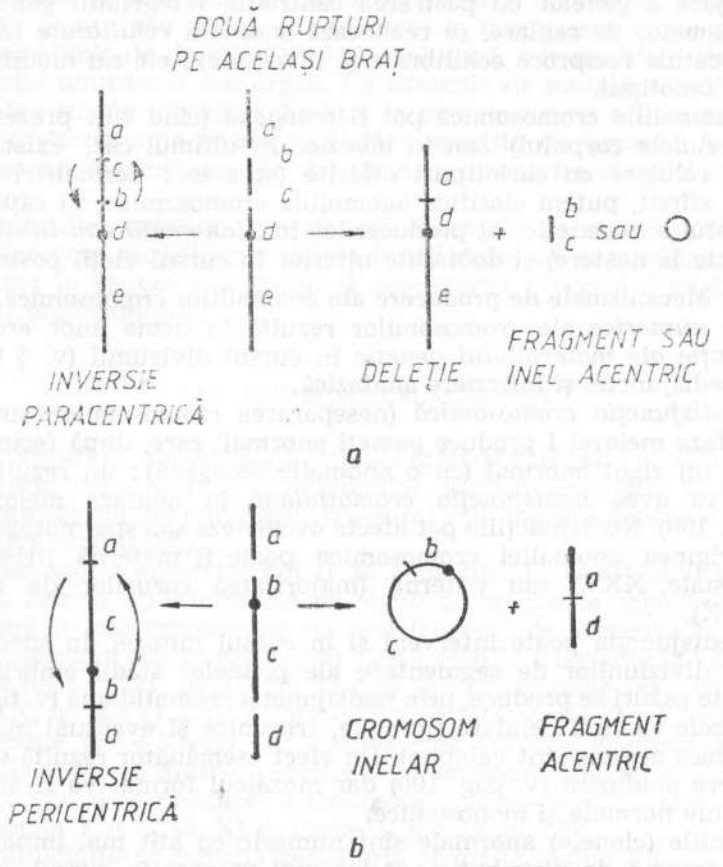


Fig. 95. Două rupturi într-un singur cromosom : mecanismul de producere al deleţiilor *(a)*, inversiilor şi cromosomilor inelari *(b)*.

Anomaliile de structură ale cromosomilor se produc în faza G_1 (cromosomi monocromatidieni) prin două evenimente : *ruperea şi reunirea* capetelor rupte. Ruperea se poate face în 1, 2, 3 puncte şi 1, 2 sau 3 cromosomi ; capetele rupte se pot reuni în ordinea iniţială (restituţie sau reparare) sau într-o ordine nouă, realizînd un rearanjament sau remaniere cromosomică (reunire completă)[1]. De remarcat

[1] Reunirea poate fi şi incompletă dacă nu interesează unele din capetele rupte

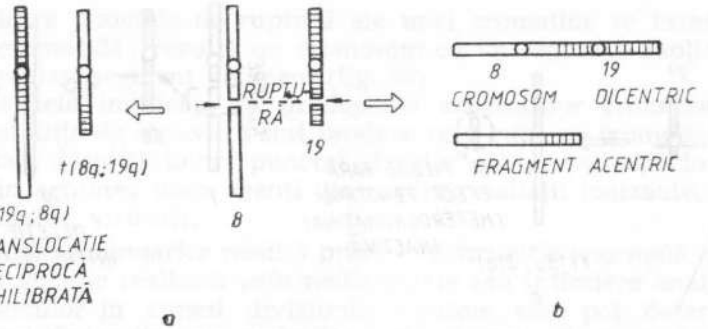


Fig. 96. O ruptură unică în doi cromosomi : mecanismul de producere al translocaţiilor *(a)* şi cromosomilor dicentrici *(b)*.

faptul că numai capetele rupte participă la „reunire" întrucît telomerele cromosomilor sînt „prinse" de faţa internă a membranei nucleare. Precizăm de asemenea că, centromerul fixează cromosomul pe filamentele fusului de diviziune, asigurînd „mecanica" (deplasarea) lui în cursul anafazei ; de aceea fragmentele fără centromer au tendinţa de a se pierde în această deplasare, realizînd o monosomie parţială.

Fenomenele care se produc în cursul „ruperii şi reunirii" sînt complexe şi variate ; ne vom referi numai la mecanismele prin care se explică formarea celor mai comune aberaţii cromosomice : deleţiile (del), inversiile (inv), cromosomii inelari (r), translocaţiile (t), inserţiile (ins), isocromosomii (i) şi duplicaţiile[1].

Situaţia cea mai simplă o reprezintă două rupturi într-un cromosom monocromatidian, deci în G_1 : dacă sînt pe acelaşi braţ (fig. 95, a) produc *deleţii* şi *inversii*[2] paracentrice iar în cazul situării pe ambele braţe ale cromosomului (fig. 95, b) dau inversii pericentrice şi *cromosomi inelari* centrici. Toate aceste anomalii sînt numite şi „intraschimburi cromosomice".

O altă posibilitate este ruperea a doi cromosomi într-un singur punct, ea producînd fie o *translocaţie reciprocă* (fig. 96, a), fie un cromosom *dicentric* (dic) şi un fragment acentric (ace) (fig. 96, *b*).

Un tip particular de translocaţie se produce prin ruperea a doi cromosomi acrocentrici la nivelul (sau în regiunea) centromerului urmată de fuziunea centrică a braţelor lungi (fig. 97, a) ; ea se nu-

[1] Notaţiile din paranteze sînt prescurtări internaţionale.
[2] Fragmentul cuprins între punctele de ruptură suferă o rotaţie de 180°.

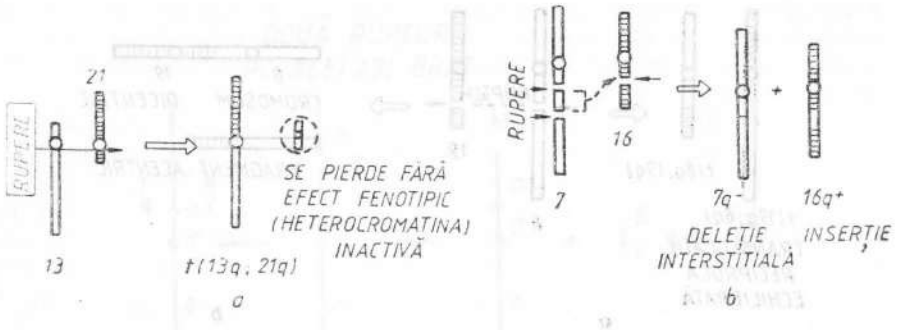


Fig. 97. Mecanismul de producere al translocației prin fuziune : centrică (*a*) și al inserției (*b*).

meşte „translocaţie robertsoniană" sau prin „fuziune centrică" (şi poate avea loc între cromosomii : D-D ; D-G sau G-G).

În cazul a două rupturi într-un cromosom şi una în alt cromosom se poate produce un alt tip de translocaţie denumit *inserţie* (fig. 97, *b*).

Două tipuri deosebite de anomalii de structură sînt isocromosomii şi duplicaţiile. *Isocromosomii* se produc prin diviziunea transversală a centromerului (v. pag. 101) urmată de formarea unui cromosom alcătuit din braţele scurte (iso p) sau lungi (iso q) (v. fig. 54). *Duplicaţia* rezultă prin două rupturi într-un cromosom : capetele rupte rămîn libere în faza G_1 şi S, iar după replicare, fragmentul

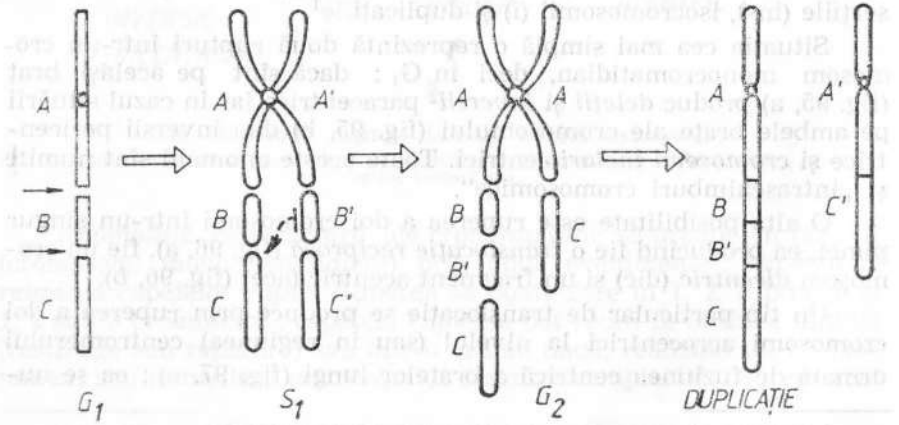


Fig. 98. Mecanismul de producere al duplicaţiilor.

cuprins între punctele de ruptură ale unei cromatide se inseră pe cealaltă cromatidă ; rezultă un cromosom cu un segment duplicat şi altul cu acelaşi segment deficient (fig. 98).

c) **Cauzele implicate în producerea anomaliilor cromosomice.** *Anomaliile de structură* sînt produse prin ruperea cromosomilor fie spontan, datorită unor puncte[1] „fragile" din constituţia lor, fie indus prin acţiunea unor agenţi din mediu : radiaţii ionizante, substanţe chimice, virusuri.

Anomaliile numerice rezultă printr-o distribuţie anormală a materialului genetic realizată prin nedisjuncţie sau întîrziere anafazică a cromosomilor în cursul diviziunii. Cauzele care pot determina aceste erori sînt puţin cunoscute. Cu certitudine se ştie doar că vîrsta (reproductivă) maternă avansată şi existenţa unei anomalii cromosomice (compatibile cu reproducerea) la unul din părinţi, pot genera un risc crescut de producere a unor dezechilibre cromosomice la descendenţi. Acest lucru este demonstrat în figurile 99—102. Astfel, riscul naşterii unui copil cu trisomie 21 este 0,06% la 20—24 ani şi apoi creşte cu vîrsta maternă, multiplicîndu-se de 2 ori 16 şi 35 ori la 30, 40 şi 45 de ani, ajungînd la 2,2% înainte de premenopauză (fig. 99).

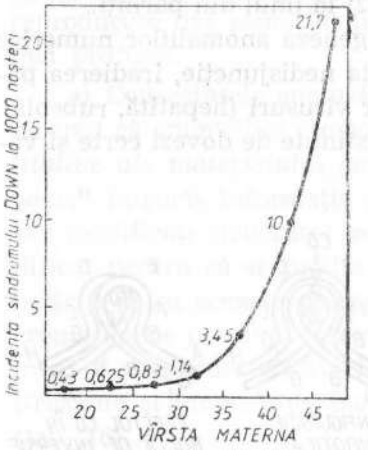


Fig. 99. Incidenţa la naştere a sindromului Down la diferite vîrste.

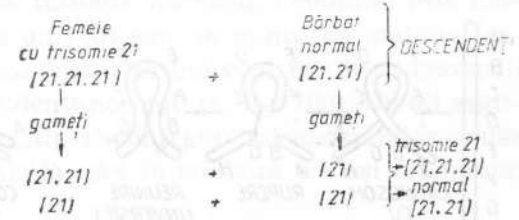


Fig. 100. Descendenţii unei femei cu trisomie 21.

[1] Studiile unor anomalii cromosomice identificate la bolnavi cu diferite sindroame, cercetările experimentale (prin iradiere) şi de citogenetică comparată („paleocitogenetică") au dovedit că punctele de ruptură în cromosomi sînt specifice şi neîntîmplătoare (**Dutrillaux**, 1980 ; **Opitz**, 1981).

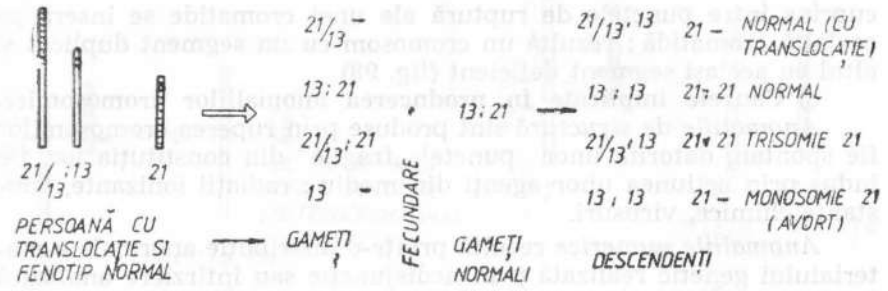


Fig. 101. Descendenții posibili ai unei persoane cu translocație echilibrată t (21q ; 13q).

Dacă unul din părinți are o trisomie compatibilă cu reproducerea (fig. 100), 50% din descendenți vor fi anormali (trisomici) moștenindu-i pe părinți.

Gameți anormali și deci zigoți anormali pot rezulta și prin segregarea meiotică normală a unei translocații echilibrate (fig. 101) sau a unei inversii cromosomice (fig. 102) la unul din părinți.

Alte cauze probabile implicate în geneza anomaliilor numerice sînt : acțiunea unor gene ce predispun la nedisjuncție, iradierea părinților, autoimunitatea și acțiunea unor virusuri (hepatită, rubeolă). Toate aceste cauze sînt discutabile, nesusținute de dovezi certe și validarea lor necesită noi cercetări.

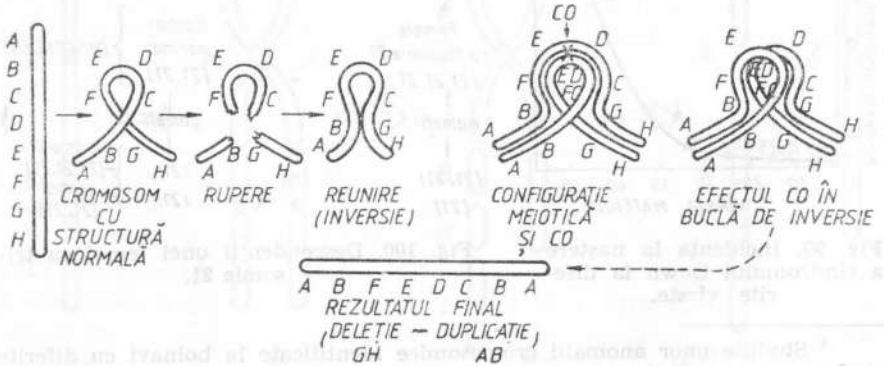


Fig. 102. Gametogeneza la o persoană cu inversie pericentrică. Prin CO în bucla de inversiune rezultă gameți anormali.

d) **Frecvența anomaliilor cromosomice.** Un număr important din zigoți au anomalii cromosomice majore, cele mai dese ori letale. Majoritatea embrionilor anormali se elimină în stadiul de blastocist, înainte de implantare. Ulterior, în avorturile spontane (15% din sarcini) proporția embrionilor cu anomalii cromosomice este de 50—60% (B o u é, 1975) iar printre nou născuții morți de circa 6—10%.

Numai o mică parte din zigoții cu anomalii cromosomice majore vor supraviețui pînă la naștere, reprezentînd 1 : 150—1 : 200 nou-nsăcuți vii (în medie 6‰ nou-născuți). Din aceștia, numai 3/5 au fenotip anormal (1 : 280 nou-născuți) datorită unei aneuploidii gonosomale (2/5) sau autosomale (1/5). În ordinea incidenței cele mai frecvente sînt : tri 21, XYY, XXY, XXX și XO. Restul de 2/5 nou-născuți vii (1 : 450) prezintă anomalii cromosomice echilibrate, care în marea lor majoritate se însoțesc de un fenotip normal.

De remarcat faptul că, la diferiți indivizi, sănătoși, au fost semnalate și anomalii cromosomice minore (variante) ca de ex : alungirea brațului lung al Y ; exagerarea constricțiilor secundare la 1, 9, 16 ; inversie pericentrică de 9 ș.a. Frecvența lor este de 3 ori mai mare ca a anomaliilor majore. Recent, ele au fost găsite cu o incidență mai mare la persoane cu debilitate mintală sau cu tulburări de reproducere dar semnificația acestui fenomen rămîne a fi analizată mai profund.

e) **Consecințele anomaliilor cromosomice.** Trebuie precizat de la început că anomaliile cromosomice neechilibrate *sînt modificări cantitative ale materialului genetic*. Ele realizează anomalii de „dozaj genic" întrucît informația genetică din cromosomii supranumerari sau modificați structural este *calitativ normală*. Fenotipul este modificat pentru că se produce un plus sau un minus de material genetic. Pentru aceasta pledează faptul că indivizii fertili cu anomalii cromosomice pot avea descendenți normali (v. fig. 100). Un alt argument îl constituie efectul în „tip și contratip" al anomaliilor opuse (trisomie și monosomie parțială) care interesează același cromosom (tab. 16).

Indiferent de tipul dezechilibrului genetic, orice abatere de la cariotipul normal va determina apariția unor modificări fenotipice „comune" tuturor anomaliilor cromosomice ; tulburări de creștere pre- și postnatală, întîrziere în dezvoltarea psihomotorie, modificări ale diferitelor segmente („sindrom plurimalformativ"), dermatoglife anormale (v. § 9.4.4., a).

Efectele și gravitatea anomaliilor cromosomice neechilibrate depind de mai mulți factori :

— tipul de anomalie și mărimea dezechilibrului genetic ;

— conținutul genic și activitatea genetică a cromosomului implicat ;

— tipul de celulă afectată.

Tabelul 16

Aspectul în tip-contratip al trisomiei 18 și deleției 18q—

	Fenotipul bolnavilor cu trisomie	Fenotipul bolnavilor cu deleție 18q —
Mandibula	Microretrognatism	Bine dezvoltată
Urechea :		
— poziție	Jos implantată	Normal implantată
— ax	Oblic în sus și înapoi, în prelungirea mandibulei	Normal orientat
— antehelix	Larg și lățit	Normal dezvoltat
— lob	Mic, aderent	Mare
Nasul	Rădăcina, largă, proeminentă	Rădăcina înfundată
Buza superioară	Normală	Foarte scurtă, arcuită („gură de crap")
Degetele	Scurte și groase	Fusiforme
Dermatoglife digitale	Predomină arcurile	Predomină vîrtejurile

Primul factor este demonstrat de faptul că triploidiile, trisomiile cromosomilor mari și monosomiile sînt letale iar gravitatea și mortalitatea indivizilor cu trisomii 21, 18, 13 este direct proporțională cu mărimea cromosomului.

Conținutul genic specific fiecărui cromosom va determina apariția în fenotip, alături de „semnele comune" enunțate mai sus, a unor simptome particulare, specifice cromosomului implicat (ex : aspectul caracteristic al feții la copii cu trisomie 21).

Conținutul diferit al cromosomilor în eucromatină și heterocromatină determină o activitate *genetică diferită ;* spre ex : anomaliile cromosomilor 15, 16, 19, 20 (bogați în eucromatină) dau sindroame grave, deseori letale ; în schimb cromosomii 8, 13, 18, 21 Y, cromosomii X supranumerari au multă heterocromatină, inactivă genetic, și de aceea, anomaliile lor sînt mai viabile și mai frecvente la nounăscuții vii.

Tipul de celulă afectată este important căci anomaliile celulelor germinale se vor transmite la descendenți, putînd determina sindroame plurimalformative sau tulburări de reproducere. Celulele somatice care „dobîndesc" postnatal o anomalie cromosomică vor transmite anomalia numai celulelor fiice, formînd clone anormale. Apariția lor este corelată cu geneza unor neoplasme (ex : cromosomul Philadelphia 1 în leucemia mieloidă cronică) sau cu accelerarea fenomenului de îmbătrînire (v. pag. 201).

CAPITOLUL 8

GENETICA POPULAȚIILOR

Populația este un grup (o comunitate) de indivizi cu o constelație (fond) comun de gene, care trăiesc în același habitat și se împerechează la întîmplare (în panmixie), fără selecția partenerilor de sex opus, pentru a produce descendenți (după N. C e a p o i u).

Indivizii reprezintă asocieri temporare și specifice (unice) a unor gene din constelația de gene[1] caracteristică populației. Această constelație reprezintă totalitatea genelor existente la un moment dat în populație. Din acest punct de vedere populația biologică este mai curînd „o populație de gene" decît un grup de indivizi.

În populație, genele formează numeroase combinații care acționează și se influențează reciproc. Între gene se stabilesc interacțiuni alelice și nealelice care fac ca ansamblul lor să fie integrat (coadaptat) ; acest fapt conferă constelației genice a populației o puternică coeziune.

Împerecherea întîmplătoare (panmictică) a indivizilor din populație produce un schimb permanent de gene, care, printr-o continuă recombinare și segregare, generează la descendenți o heterozigoție perpetuă și masivă. Această mare bogăție genotipică determină în populație o intensă *variabilitate genică ;* ea explică *unicitatea genetică* a fiecărei persoane și vigurozitatea, adaptabilitatea și vitalitatea populației.

Exceptînd parțial omul, la celelalte specii individul are un rol neînsemnat în evoluție ; rolul decisiv revine populației, care reprezintă unitatea majoră a evoluției.

Populația biologică este deci o populație de gene, o unitate de reproducere panmictică și o unitate de evoluție.

[1] Pentru noțiunea de constelație (fond) de gene al unei populații, în literatura străină se utilizează termenul „gene pool".

Genetica populațiilor umane[1] studiază distribuția genelor și frecvența genotipurilor corespondente într-o anumită populație. Evaluarea acestor parametri este utilă pentru definirea structurii genetice caracteristice populației respective, precum și pentru aprecierea necesităților medico-socio-economice determinate de existența genotipurilor în populație.

8.1. FRECVENȚA GENELOR ÎN POPULAȚIE (LEGEA HARDY-WEINBERG)

Datorită raporturilor de dominanță și recesivitate care se stabilesc între genele alele ar fi de așteptat ca frecvența fenotipurilor dominante să fie mai mare și să crească în timp pe seama celor recesive. În realitate, în populațiile mari și panmictice (în care încrucișările se fac la întîmplare) aceste fenomene nu se observă și *proporția relativă a diferitelor genotipuri rămîne constantă (stabilă) de la o generație la alta ; populația este în stare de echilibru.* Acest principiu a fost stabilit în 1908 de H a r d y și W e i n b e r g.

Pentru a demonstra *legea Hardy-Weinberg* presupunem că un anumit locus „A" este ocupat de una din genele alele „A și a". Ele vor alcătui trei genotipuri : „AA, Aa, aa". Dacă notăm cu „p" frecvența genei „A" și cu „q" frecvența genei „a" atunci suma totală a genelor ce ocupă locusul A este 100% sau p+q=1.

Din încrucișarea la întîmplare (panmixie) a gameților masculini și feminini ce conțin genele A și a (cu frecvențele p și q) rezultă indivizi cu genotipurile AA, Aa, aa (tab. 17) ; frecvența acestor genotipuri va fi : p^2, 2pq și q^2 iar suma lor, egală cu 1.

Tabelul 17

Frecvența genotipurilor realizate de alelele A și *a*

		Gameți masculini	
		A(p)	a(q)
Gameți feminini	A(p)	AA(p^2)	Aa(pq)
	a(q)	Aa(pq)	aa(q^2)

[1] Prezentarea acestui capitol, amplu și dificil, s-a realizat în sinteză după lucrările scrise de : S u t t o n (1975), C e a p o i u (1975), M o o d y (1978), E m e r y (1979), K l e i n și D o d i n v a l (1979).

Tabelul 18

Frecvența diferitelor tipuri de încrucișări parentale

		Frecvența genotipurilor la tată		
		AA(p^2)	Aa(2pq)	aa(q^2)
Frecvența genotipurilor la mamă	AA(p^2)	p^4	$2p^3q$	p^2q^2
	Aa(2pq)	$2p^3q$	$4p^2q^2$	$2pq^3$
	aa(q^2)	p^2q^2	$2pq^3$	q^4

În generația următoare, frecvența genotipurilor la urmași se calculează pe baza frecvenței diferitelor tipuri de încrucișări parentale (tab. 18).

Din aceste încrucișări rezultă descendenți cu genotipurile AA, Aa și aa. Frecvențele lor calculate în tabelul 19 este : p^2, 2pq, q^2.

Se observă că proporția diferitelor genotipuri în generația a doua este *aceeași* ca și în prima generație. Acest lucru va fi valabil și pentru generațiile următoare.

Tabelul 19

Frecvența genotipurilor la descendenți

Încrucișări parentale		Frecvența genotipurilor la urmași		
Tipuri	Frecvență	AA	Aa	aa
AA × AA	p^4	p^4	—	—
AA × Aa	$4\ p^3q$	$2\ p^3q$	$2\ p^3q$	—
Aa × Aa	$4\ p^2q^2$	p^2q^2	$2\ p^2q^2$	p^2q^2
AA × aa	$2\ p^2q^2$	—	$2\ p^2q^2$	—
Aa × aa	$4\ pq^3$	—	$2\ pq^3$	$2\ pq^3$
aa × aa	q^4	—	—	q^4

	$=(p^4+2p^3q+p^2q^2)$	$+\ (2p^3q+2p^2q^2+2p^2q^2+2pq^3)$	$+\ (p^2q^2+2pq+q^4)$	$=$
TOTAL	$=p^2(p^2+2pq+q^2)$	$+\ 2pq(p^2+2pq+q^2)$	$+\ q^2(p^2+2pq+q^2)$	$=$
genotipuri	$=p^2(p+q)^2$	$+\ 2pq(p+q)^2$	$+\ q^2(p+q)^2$	$=$
la urmași	$=p^2$	$+\ 2pq$	$+\ q^2$	$=1$

Pe baza datelor prezentate mai sus se poate enunța legea Hardy-Weinberg : „într-o populație panmictică cu efectiv nelimitat, frecvențele inițiale „p și q" ale alelelor „A și a" se mențin *constante* din generație în generație ; acest lucru este valabil și pentru frecvențele genotipurilor „AA, Aa, aa" — care vor fi în proporție de $p^2 : pq : q^2$. O astfel de populație, cu frecvențe genice stabile, este în *echilibru*.

Trebuie să precizăm, că această lege este valabilă numai în anumite condiții :

— populații mari, în care încrucișările au loc la întîmplare și nu există căsătorii preferențiale sau consanguine ;

— rata mutațiilor este constantă ;

— nu se produc migrații, care introduc gene noi, ce pot afecta echilibrul genic ;

— genele alele nu diferă în efectul lor asupra fertilității ; nu are loc o selecție în favoarea sau defavoarea unui genotip.

Așa cum vom vedea, aceste condiții nu sînt totdeauna realizate în toate populațiile umane, dar amploarea factorilor ce intervin este limitată, modificările frecvenței genelor sînt echilibrate, fie la nivelul inițial, fie la un nou nivel ; legea Hardy și Weinberg rămîne relativ „solidă" și valabilă.

Legea Hardy-Weinberg ne permite să calculăm frecvența variatelor genotipuri în populație. Astfel, subiecții „AA, Aa", cu un fenotip identic, vor avea o frecvență egală cu (p^2+2pq). Indivizii „aa" vor fi într-o proporție (R), egală cu q^2 ; deci frecvența genei $q = \sqrt{R}$, iar a genei $p = 1-q$.

Un exemplu concret : frecvența (q^2) a bolnavilor de fenilcetonurie (boală recesivă) în țara noastră este de 1 : 10 000.

Frecvența genei care determină boala este de $q = \sqrt{1/10\,000} = 1/100$ sau 1%. Frecvența heterozigoților (sănătoși dar purtători de genă anormală) este egală cu 2 pq ; întrucît $p = 1-q = 1-1/100 = 99/100 \simeq 1$, putem calcula frecvența heterozigoților, după formula $2q = 2 \cdot 1/100 = 1/50$ sau 2%.

Din acest exemplu, care ilustrează aplicațiile legii Hardy-Weinberg, rezultă o concluzie importantă : chiar dacă bolnavii homozigoți sînt rari, *heterozigoții sînt relativ numeroși* (200 : 1, în exemplul nostru).

Acest lucru arată inconsistența măsurilor propuse de cei care vor să „amelioreze" specia umană împiedicînd de la procreere subiecții atinși de boli recesive ; aceste măsuri ar suprima un număr foarte mic de gene în raport cu cele transmise de heterozigoți.

8.2. FACTORII CARE MODIFICĂ FRECVENȚA GENICĂ SAU GENOTIPICĂ

Condițiile în care se realizează echilibrul genic postulat de legea Hardy-Weinberg nu sînt totdeauna respectate, întrucît intervin o serie de factori calitativi (mutațiile) și cantitativi (selecția,

deriva genetică, migrațiile, consanguinitatea sau căsătoria preferențială) ce tind *să modifice* frecvența genică și genotipică. Totuși, chiar și în aceste condiții, evoluția către un echilibru genetic stabil este posibilă.

8.2.1. MUTAȚIILE

Mutațiile determină o *variație genetică* importantă, ducînd la apariția unor caracteristici noi : utile, neutre sau defavorabile. Mutațiile favorabile au jucat un rol important în lunga evoluție biologică a omului, care a atins un maxim, greu de depășit. De aceea marea majoritate a mutațiilor sînt în prezent defavorabile și *tind să rupă echilibrul genic* din populație, mai ales că numărul factorilor mutageni chimici și intensitatea iradierii sînt în creștere. La aceasta se adaugă *vîrsta parentală* reproductivă avansată, care determină o sporire a incidenței mutațiilor la descendenți.

Totuși, frecvența globală a mutațiilor este relativ mică, de ordinul 10^{-4} la 10^{-7} per genă și per generație ; se estimează că părinții transmit copiilor 3—100 mutații per genom haploid.

Efectul negativ al mutațiilor este influențat și, în mare măsură, contrabalansat de *selecție*, păstrîndu-se echilibrul genic în populație.

8.2.2. MIGRAȚIILE

Migrațiile reprezintă un alt factor de modificare a frecvenței genice. Prin migrație („gene flow") se înțelege transferul de gene, prin deplasarea unor grupe de indivizi, dintr-o populație în altă populație genetic diferită. Se realizează astfel o reducere a frecvenței unor gene în populația din care emigrează indivizi și aportul unor gene noi în populația în care ei ajung. *În urma imigrării, constelația de gene a populației gazdă se îmbogățește.* Prin acest mecanism se explică descreșterea gradată a grupului sanguin B din Asia (25%) spre vestul Europei (sub 10%). Prin invaziile istorice ale grupurilor asiatice și amestecul lor cu populațiile europene (care inițial nu aveau probabil acest grup sanguin), s-a realizat o difuziune treptată de la est spre vest. Această „deplasare" a genelor nu este probabil unica explicație a fenomenului descris, dar a jucat un rol important.

În general, se apreciază că 90% din totalul genelor noi dintr-o populație sînt gene „imigrate" (N. C e a p o i u). De aceea, *migrația este considerată o sursă importantă de variații ereditare.*

8.2.3. SELECȚIA

Selecția este unul din factorii importanți care intervin în modificarea frecvenței genelor în populație. Ea poate fi : naturală, independentă de acțiunea omului sau artificială, consecință a intervenției sale.

a) **Selecția naturală** acționează asupra *fenotipurilor*, determinate de mutații noi și le *sortează*, favorizînd fenotipurile utile (cu capacitate de adaptare ridicată) pentru individ, populație și specie.

Selecția naturală nu trebuie înțeleasă ca o „luptă pentru existență sau „o supraviețuire a celor mai apți" — așa cum era interpretată de darwiniști. *Selecția naturală este o problemă de „reproducere diferențiată"* („supraviețuirea celor mai apți pentru a lăsa urmași"). Genotipurile noi, realizate prin mutații sau migrații, *nu* sînt egal fecunde și viabile (deci „neutre"). „Aptitudinea biologică de supraviețuire și reproducere" (în l. engleză „fitness") este diferită pentru fiecare genotip ; selecția favorizează indivizii cu cea mai ridicată capacitate de reproducere (fertilitate, fecunditate, prolificitate, longevitate) și elimină variațiile care slăbesc/anulează potențialul reproductiv. *Selecția naturală acționează deci prin diminuarea sau creșterea aptitudinii biologice reproductive (fitness) a indivizilor cu mutații.*

Există, schematic, patru moduri de acțiune a selecției naturale : contra homozigoților recesivi (aa), contra dominanților (AA sau An), contra heterozigoților și în favoarea heterozigoților. Primele trei tipuri duc la o incapacitate în transmiterea genei prin :

— mortalitate înaintea reproducerii (pre sau postnatal) ;
— perioadă reproductivă scurtată ;
— infertilitate sau sterilitate.

Selecția naturală în *favoarea heterozigoților* presupune că ei sînt *avantajați* în raport cu homozigoții. Un exemplu este anemia cu celule în formă de seceră (cu Hb.S) sau drepanocitoza, în care frecvența heterozigoților din unele regiuni este mare (20—40% din populație), cu toate că homozigoții recesivi sînt puternic afectați și nu ating decît rar vîrsta reproducerii. Fenomenul se explică prin rezistența crescută a heterozigoților la malarie, endemică în aceste regiuni.

Selecția naturală și mutațiile intervin adesea *concomitent* pentru a crea în populație un *echilibru genetic stabil.* Acesta poate fi realizat prin două mecanisme :

— presiunea de mutație=presiunea de selecție ;
— presiunea de mutație+avantajul selectiv al heterozigoților=presiune de selecție.

În primul caz, rata cu care se produce un caracter defavorabil prin mutații noi este echilibrată de rata cu care acest caracter este eliminat, prin intervenția selecției. În al doilea caz, rata mutațiilor este mică dar frecvența genei este amplificată prin avantajul selectiv al heterozigoților.

b) **Selecția artificială** se realizează prin *intervenția activă* igienico-medicală a omului ; astfel se poate modifica frecvența genelor prin :

— scăderea vîrstei de procreere care va determina diminuarea numărului de subiecți cu anomalii cromosomice născuți din mame vîrstnice sau a copiilor cu boli produse prin mutații genice datorită vîrstei avansate a tatălui (ex. : acondroplazia) ;

— diminuarea legăturilor consanguine și reducerea efectului negativ al consanguinității (v. pag. 130) ;

— limitarea (acceptată) a capacității reproductive a unora din bolnavii cu afecțiuni ereditare (v. § 9.8.3) ;

— tratamentul medical al bolnavilor atinși de genopatii cu „fitness" nul sau scăzut.

Primele trei măsuri determină o *diminuare* a frecvenței genelor anormale ; în schimb, tratamentul medical al bolnavilor cu genopatii, care altădată erau excluși natural de la reproducere (retinoblastom, stenoză congenitală de pilor, fenilcetonurie ș.a.) sau aveau o reproducere dificilă și limitată (ex : luxația congenitală de șold), crește „aptitudinile lor reproductive" (fitness-ul) și determină, de-a lungul mai multor generații, o *creștere* a frecvenței genelor implicate (mai rapidă pentru afecțiunile dominante). S-a calculat însă că, efectul disgenic al măsurilor genetice și medicale este relativ scăzut.

8.2.4. ÎNCRUCIȘAREA ASORTATIVĂ

Un alt factor care poate influența echilibrul genetic al unei populații îl reprezintă *încrucișarea neîntîmplătoare*, asortativă, între persoane înrudite (consanguinitatea) sau din aceeași comunitate (căsătoria preferențială între persoane cu caractere genetice asemănătoare). Aceste încrucișări au loc în populații mici, *izolate*, în care membrii ei nu se pot căsători în afara grupului, din cauza unor factori religioși, politici, culturali sau geografici.

Prin astfel de încrucișări *va crește proporția homozigoților* și deci a bolnavilor cu afecțiuni recesive severe. Așa se explică prevalența anumitor boli ereditare în anumite grupuri rasiale, în care unii membri heterozigoți pentru aceeași genă căsătonidu-se mai frecvent

între ei, au dat copii bolnavi, care apoi au diseminat tara respectivă în populație. Acesta este așa-numitul *efect de fondator*[1] exemplificat prin frecvența mare a tirozinemiei în Canada franceză și porfiriei variegata în Africa de Sud.

În ultimul secol, se constată o diminuare a frecvenței încrucișărilor asortative (inclusiv a consanguinității), prin „spargerea" izolatelor. Acest lucru are un efect paradoxal, căci scăderea numărului de homozigoți afectați (dublată de o autoeliminare de la reproducere) va determina *o diminuare a eliminării unor gene patologice* : dacă rata de mutație rămîne stabilă, se va constata în timp o creștere a frecvenței genelor anormale și a heterozigoților.

8.2.5. DERIVA GENETICĂ

Un factor care modifică echilibrul genetic în populațiile mici este deriva genetică întîmplătoare („random genetic drift"). Spre deosebire de populațiile mari, în care variațiile în numărul copiilor produși de indivizi cu genotipuri diferite nu influențează semnificativ frecvența genelor, în populațiile mici asemenea variații pot modifica, uneori considerabil, această frecvență. Dacă într-o astfel de populație gena „A" este mai frecventă ca alela ei „a" și, din întîmplare, indivizii cu gena „a" nu au copii sau nu o transmit copiilor, atunci, după cîteva generații, gena „a" va *dispărea* iar gena „A" se va *fixa* mai puternic ; această situație este ireversibilă. Viteza cu care se produce deriva genetică (pierderea unor gene și fixarea altora) depinde de mărimea populației.

Prin fenomenul de derivă genetică se pot explica frecvențele crescute ale anumitor grupe sanguine sau anumitor boli în unele populații sau regiuni izolate.

8.3. FRECVENȚA CRESCUTĂ A UNOR BOLI ÎN ANUMITE POPULAȚII

Numeroase studii au semnalat că în unele populații, diferite boli au o frecvență mult mai mare ca în alte populații. Există numeroase explicații :

— în populațiile mai mici, prin combinarea efectului de fondator, al izolării, consanguinității și/sau derivei genetice ;

[1] Unul sau mai multe cupluri vor crea (fonda) de-a lungul generațiilor un subgrup de populație, în care predomină un anumit caracter.

— în populațiile mari, prin avantajul selectiv al heterozigoților și creșterea fertilității lor se echilibrează eliminarea genelor (decesul homozigoților recesivi). Prin acest mecanism se pot menține la o frecvență ridicată unele boli recesive (de ex : drepanocitoza în Africa, betatalasemiile în Italia și Grecia, mucoviscidoza în Europa) ;

— în populațiile mijlocii, nu se poate preciza dacă frecvența mare a unor boli (de ex : nefroza congenitală în populația finlandeză și boala Tay Sachs printre evreii ashkenazi) este determinată de către deriva genetică (care „fixează" genele anormale), de avantajul selectiv al heterozigoților sau de ambele fenomene.

8.4. POLIMORFISMUL GENETIC

Numeroase caractere monofactoriale pot fi determinate de două sau mai multe gene alele. Ele realizează genotipuri cu valoare selectivă diferită, care coexistă în același habitat. Întrucît frecvența celor mai rare dintre ele este prea mare pentru a fi explicată prin mutații noi, se consideră că echilibrul este realizat datorită avantajului selectiv al heterozigoților, comparativ cu homozigoții. Acest fenomen a fost numit *polimorfismul genetic* (C. E. Ford, 1965).

Se cunosc două forme de polimorfism : echilibrat (în cazul în care raportul dintre genele alele se menține constant de-a lungul generațiilor) și tranzient (atunci cînd, după un timp, una din gene dispare).

Se cunosc numeroase caractere polimorfice : hemoglobinele, grupele sanguine, enzime diferite (ex : glucoză 6 fosfat — dehidrogenaza, fosfoglucomutaza eritrocitară), haptoglobinele, transferinele etc. Frecvența alelelor implicate în realizarea lor este diferită în populații diferite și astfel devine foarte utilă în caracterizarea genetică a unei populații.

Menținerea polimorfismului genetic echilibrat se explică prin avantajul selectiv al heterozigoților. Rolul dominant în evoluția unei mutații noi (care generează polimorfismul alelic) îl are selecția ; ea hotărăște destinul mutațiilor și asigură adaptarea mai bună și evoluția organismului.

Numeroase gene alele sînt însă considerate „neutre" din punctul de vedere al valorii lor în viață și supraviețuirea organismului. Asupra lor nu acționează (favorabil sau defavorabil) selecția. Și totuși ele s-au fixat în populație, în absența selecției, probabil prin fenomenul de derivă genetică. După Kimura (1968), persistența mutațiilor neutre se explică prin procese genetice întîmplătoare. Această *„teorie neutrală a evoluției moleculare"*, în esența ei nedarwiniană se

bazează pe numeroase argumente ; ea nu contestă importanța selecției naturale, dar consideră că aceasta nu reprezintă singurul element care hotărăște soarta mutațiilor. *Evoluția este, în același timp, rezultatul selecției și al fixării întîmplătoare a mutațiilor neutre.*

Teoria lui Kimura : considerată de unii drept un mare eveniment al biologiei secolului XX, este criticată de alții, care afirmă că rareori mutațiile genice sînt total neutre. Dacă o alelă conferă organismului un avantaj selectiv, chiar mic, acesta este suficient pentru a menține un polimorfism ; dacă un asemenea avantaj n-a fost încă descoperit nu înseamnă că el nu există. Apoi, nu poate fi ignorat faptul că selecția naturală nu operează practic niciodată asupra genelor izolate ci asupra întregului fenotip.

Problema relației dintre polimorfismul genetic, selecție și evoluție rămîne deschisă.

8.5. „RASELE" UMANE

În spiritul antropologiei clasice, rasa este un grup natural de oameni care prezintă un ansamblu, de caractere fizice, ereditare asemănătoare sau comune și are aceeași origine etnică. Delimitarea raselor se face exclusiv pe criterii morfologice și unicul scop al „raseologiei" era de a clasifica, lăsînd neabordate problemele complexe ale originei, adaptărilor și evoluțiile raselor stabilite.

Este adevărat că specia *Homo sapiens* este neomogenă, politipică și polimorfă, putîndu-se identifica mai multe grupuri. Delimitarea lor, realizată în trecut prin criterii antropometrice, s-ar putea face prin „prezența sau prin frecvența unor anumiți factori ereditari" (Dobzhansky, 1951). Aplicînd acest criteriu la „rasele umane" și cercetînd caracterele controlate monogenic (în special grupele sanguine, serice, enzimatice) s-a observat că ele nu au o distribuție superpozabilă delimitării clasice (morfologice) a raselor. Hemotipologia „spulberă" conceptul de rase umane, întrucît dovedește că distribuția geografică și populațională a unor caractere genetice nu depinde de culoarea pielii, forma corpului sau a capului etc. Ansamblul de criterii biologice cu determinism genetic nu permite nici o clasificare ; mai mult, el conduce la o idee nouă : *toți sîntem diferiți, fiecare dintre noi este unic.*

Răspîndirea geografică și populațională a caracterelor genetice depinde de vechimea lor. Sistemele ABO și MN sînt comune tuturor populațiilor umane și primatelor, fiind moștenite de la un strămoș comun. Factorul Rh a apărut mai tîrziu, iar alte grupe sînt specifice anumitor populații.

Astăzi se consideră că, în perioada desprinderii omului de primate și ulterior, datorită unor bariere geografice importante (schimb redus de gene) și selecției, a apărut tendința de diversificare a speciei, de formare a raselor. Ea a fost însă estompată iar după părerea unor specialiști oprită — prin *procesele de omogenizare* ale speciei determinate de mobilitatea oamenilor și progreselor socio-culturale. Se produce un amestec tot mai intens al diferitelor grupuri care determină unificarea și omogenizarea lor, *caracterul unitar al umanității.*

„Toate grupele umane, fie că este vorba de rase în sens tradițional sau de populații, națiuni — au un *fond genetic comun* care le conferă aceleași capacități generale de dezvoltare intelectuală și progres social. Realizarea lor depinde de condițiile istorice și sociale ale fiecărui popor, fiecărei populații" (N. Botnariuc).

Evident că, orice concepție de inegalitate biologică implicată în aprecierea dezvoltării, evoluției diferitelor grupuri umane este neștiințifică și rasistă. De aceea se consideră că „la specia umană este inaplicabil conceptul de rasă biologică de la alte specii".

CAPITOLUL 9

NOȚIUNI DE EREDOPATOLOGIE UMANĂ

Dezvoltarea rapidă a geneticii și aplicarea ei la studiul patologiei umane a impus cunoașterea principiilor de genetică medicală, ca o necesitate imperioasă în acțiunile de diagnostic, tratament și mai ales de profilaxie a bolilor. Numeroase tulburări de sexualizare și reproducere (sterilitate, infertilitate), malformații congenitale și debilități mintale, unele cancere, multe din bolile metabolice, deficitele imunitare sau bolile comune ale patologiei umane (diabet zaharat, hipertensiune arterială, cardiopatie ischemică, boala ulceroasă, schizofrenie, boala litiazică ș.a.) — sînt produse prin intervenția, mai mare sau mai mică, a unor factori genetici.

În multe specialități medicale (pediatrie, neurologie, psihiatrie, endocrinologie, ginecologie, hematologie, oncologie ș.a.) patologia genetică are o pondere importantă, prin numărul de afecțiuni și frecvența lor.

În medicina modernă a devenit o necesitate nu numai cunoașterea patologiei genetice de către diferiți specialiști ci și formarea și cultivarea la toți medicii a unui „mod (spirit) de abordare genetică" a fiecărui pacient. El se bazează în principiu pe individualitatea genetică a fiecărei persoane, care determină sensibilitatea sau rezistența la agresiunile externe și deci la boală, precum și răspunsul specific la tratament. Genetica medicală a permis nu numai actualizarea ci și explicarea vechiului dicton medical: „nu există boli ci numai bolnavi".

9.1. BOLILE GENETICE : DEFINIȚIE, PARTICULARITĂȚI, METODE DE STUDIU

Bolile genetice[1] sînt stări patologice determinate *predominant* de factori genetici. Aceștia sînt reprezentați de modificări cu amploare variată, ale materialului genetic : anomalii cromosomice, mutații ale unor gene cu efect major, mutații poligenice. *Factorii genetici acționează de obicei împreună cu factorii de mediu*, dar ponderea intervenției lor este diferită. Ea prezintă o variație continuă, de la boli determinate aproape integral de factorii genetici (sdr. D o w n, fenilcetonuria, distrofia musculară Duchenne) pînă la afecțiuni produse aproape exclusiv de mediu (unele infecții, numeroase forme de cancer, traumatisme, intoxicații, avitaminoze). Între aceste două extreme, relativ puțin reprezentate, se află numeroase afecțiuni în care fiecare din cele două tipuri de factori cauzali au o contribuție importantă (stenoza congenitală de pilor, luxația congenitală de șold, diabet zaharat, ulcerul duodenal, hipertensiunea arterială esențială, schizofrenia ș.a.).

În principiu, termenul de *boli genetice* este restrîns la acele afecțiuni în care factorii genetici sînt predominanți și sînt reprezentați de anomalii ale numărului sau structurii cromosomilor sau de mutații ale unor gene cu efect important (major), unic sau pleiotrop. Chiar și în aceste cazuri, expresia genelor anormale poate fi influențată de restul genomului (interacțiune genică) sau de factorii de mediu.

Celelalte afecțiuni, ce implică participarea factorilor genetici cu o pondere mai mică sînt denumite *boli cu predispoziție genetică*. Se consideră că în marea majoritate a bolilor există, foarte probabil, o componentă genetică care determină predispoziția la boală. Ea este consecința unei structuri genetice normale care face organismul vulnerabil la agresiunile externe, sau consecința unor modificări subclinice ale materialului genetic (mutații unice cu efect mic sau mutații poligenice). Cert este că, predispoziție nu înseamnă boală și că transformarea predispoziției în boală se realizează numai în *anumite condiții de mediu* (v. fig. 5).

Bolile genetice prezintă cîteva *particularități*.

— Modificările materialului genetic determină ca *efect primar* anomalii în sinteza unor proteine de structură, enzime sau inductori embrionari ; ele vor produce prin efecte secundare starea de boală, tradusă prin modificări morfologice, tisulare, celulare sau moleculare.

— Bolile genetice sînt determinate *prenatal* dar se manifestă la intervale ontogenetice diferite ; cu cît defectul genetic se exprimă mai precoce după fecundare, cu atît consecințele fenotipice sînt mai grave.

— Bolile genetice pot fi *prezente la naștere (congenitale)* dar pot să se manifeste și ulterior în cursul vieții (ex : coreea Huntington în deceniile 3 sau 4). Nu orice boală congenitală este genetică ; căci evoluția normală a organogenezei poate fi perturbată și de agresiuni externe.

— *Bolile genetice pot fi ereditare*, transmițîndu-se de-a lungul generațiilor, dar acest criteriu nu este obligatoriu, căci bolile genetice care afectează viabilitatea sau reproducerea nu se transmit.

— *Bolile genetice pot fi familiale* (prezente la mai mulți membrii ai familiei), dar, uneori, bolile genetice pot fi sporadice, sub formă de cazuri izolate ; evident nu toate bolile familiale sînt genetice, căci uneori mai mulți membri ai unei familii se pot îmbolnăvi din cauza acțiunii unor condiții externe identice.

Ținînd cont de aceste particularități, au fost elaborate *metodele practice de stabilire a naturii genetice a unei boli*. Ele se bazează pe : constatarea caracterelor congenital și familial (cu rezervele amintite) și eventual, a transmiterii genealogice ; studiul gemenilor ; evidențierea unor anomalii cromosomice sau a unor gene mutante (prin tehnicile de „manipulare" genetică) ; determinarea efectului biochimic primar și altele.

În încheiere, subliniem un element de o deosebită importanță practică în asistența bolilor genetice. Transmiterea ereditară și distribuția familială a bolii fac ca *afecțiunea genetică* să-și piardă caracterul individual ; medicul nu trebuie să se ocupe numai de individul bolnav ci și de familia sa, informînd-o asupra caracterului bolii și riscului de recurență. În felul acesta, acțiunea obișnuită de diagnostic medical a pacientului trebuie obligatoriu să se *extindă asupra familiei*, depistînd precoce alte cazuri de boală sau persoane sănătoase cu risc crescut de îmbolnăvire ; această acțiune reprezintă *o atitudine nouă* în medicina practică, pe care nimeni n-ar trebui să o ignore sau să o deprecieze.

[1] Termenul de boli genetice este mai corect și mai cuprinzător decît cel de boli ereditare.

9.2. FRECVENȚA ȘI CLASIFICAREA BOLILOR GENETICE

9.2.1. FRECVENȚA BOLILOR GENETICE

Numeroase studii epidemiologice au demonstrat că bolile genetice luate individual sînt rare ; global însă, datorită numărului mare de afecțiuni, ele alcătuiesc un grup cu o frecvență relativ ridicată, între 5 și 15% din nou născuți, în funcție de modul de recenzare.

Impactul bolilor genetice asupra unor fenomene ca : morbiditatea, mortalitatea infantilă, natalitatea ș.a., este important. Circa 1 din 20 de copii internați în spital și 10% din cei care mor au o afecțiune de origine genetică ; la adult numai 1 din 100 de pacienți prezintă o boală cromosomică sau monogenică, în schimb numeroase boli ce afectează adulții au o origine multifactorială (E m e r y, 1979). Frecvența bolilor genetice devine în prezent mai „vizibilă", chiar și pentru un nespecialist, întrucît progresele medicinii au permis controlul și reducerea treptată a unor boli infecțioase, precum și a bolilor digestive și respiratorii acute la copil.

Pentru a ilustra cele de mai sus, vom prezenta succint cîteva date privind frecvența categoriilor mai importante de boli genetice.

Anomaliile cromosomice. Se apreciază că circa 53% din zigoți sînt eliminați înainte sau imediat după implantare, în majoritatea cazurilor (4/5) din cauza unei anomalii cromosomice. La fetii avortați în săptămînile 2—20 proporția dezechilibrelor cromosomice este de 60%, iar la nou-născuții morți de 6%. La nou-născuții vii prevalența anomaliilor cromosomice este de 0,56% ; cu toate că unii din ei mor în primul an de viață, la copiii de 7—8 ani se menține o frecvență ridicată de circa 0,484% (deci circa 1 : 200) (J a c o b s, 1977 ; O p i t z, 1981).

Bolile monogenice (circa 2 000 de afecțiuni, după M c K u s i c k) au o frecvență globală de 1% (dominant autosomale 0,6%, recesiv autosomale 0,3%, legate de X — 0,1%) ; se apreciază însă că 2—3% ar fi o apreciere mai corectă dacă luăm în considerare și o serie de afecțiuni psihice, foarte probabil determinate monogenic (întîrziere mintală recesivă gonosomală — 0,8%, psihoză maniaco-depresivă — 0,4%, epilepsia centralopatică — 0,5%).

Dintre bolile cele mai frecvente exemplificăm : rinichiul polichistic și deficiența în alfa-1-antitripsină (ZZ) cu 1‰, mucoviscidoza — 0,33‰, distrofia musculară Duchenne și hemofilia — 0,25‰, acondroplazia — 0,1‰, fenilcetonuria — 0,07‰, albinismul — 0,05‰ (după L u b s, 1977).

Bolile multifactoriale sînt numeroase și frecvente (10—12%) iar componenta lor genetică variabilă. Se apreciază că 3% din copii au o malformație congenitală majoră. Proporția indivizilor cu diabet zaharat, hipertensiunea arterială esențială, boli ale arterelor coronare, gută ș.a., la care factorii genetici joacă un rol important (mai ales în cazurile cu debut precoce) este greu de evaluat ; ca și în cazul schizofreniei, ea este probabil între 1—2%. Menționăm pentru valoarea sa practică faptul că M o t u l s k y (1977) estimează că 1 la 150 persoane au una sau mai multe gene ce duc la hiperlipemie și coronaropatii.

În încheierea acestei discuții, revenim la ideea inițială că bolile genetice în ansamblul lor (a se citi suma indivizilor handicapați fizic, motor, senzorial, psihic — de cauze genetice) realizează o frecvență care impune studiul lor întregului corp medical, precum și factorilor de decizie în problemele medicale ale unei națiuni.

9.2.2. CLASIFICAREA BOLILOR GENETICE

Nu există un consens general în prezentarea problemei. Unii autori, pe baza criteriului etiopatogenic, descriu trei mari grupe : boli prin anomalii cromosomice, boli prin mutații monogenice (cu efect mare, unic sau pleiotrop) și boli poligenice, multifactoriale. Alți autori (J. M. R o b e r t), trecînd de la generalizarea noțiunii de displazie (folosită în sensul etimologic : *dis* și *plasein* înseamnă „a forma greșit"), descriu morfodisplazii (în care includ malformațiile congenitale, bolile cromosomice, tulburările de sexualizare), histodisplazii și chimiodisplazii ; la aceste grupe adaugă bolile degenerative (abiotrofii) și bolile comune cu predispoziție genetică. Fără a ne hazarda într-o opțiune, dealtfel greu de făcut, vom expune (urmînd părțile comune ale celor două clasificări) cîteva date despre :

— malformațiile congenitale ;
— bolile produse prin anomalii cromosomice (inclusiv tulburările de reproducere) ;
— anomaliile de sexualizare ;
— bolile moleculare ;
— bolile comune cu predispoziție genetică.

Evident, expunerea noastră nu poate și nu trebuie să acopere întregul cîmp al patologiei genetice ; ea se va limita la principalele caracteristici ale grupelor enunțate.

9.3. MALFORMAȚIILE CONGENITALE

Malformațiile congenitale reprezintă o problemă actuală în patologia umană, datorită frecvenței, aspectelor etiopatogenice și implicațiilor medico-sociale. Prezența malformațiilor congenitale în centrul atenției medicale a fost impusă de numărul mare de copii anormali născuți după epidemiile de rubeolă (1941, 1965) și mai ales de ceea ce astăzi poate fi numit „dezastrul talidomidei". Acest medicament folosit în Europa și administrat femeilor gravide a determinat — în perioada 1960—1961 — nașterea a peste 10 000 de copii cu malformații grave ale membrelor. În afara acestor fenomene „explozive", statisticile medicale apreciază că 1—2% din nou-născuți prezintă malformații congenitale majore care, în numeroase cazuri, duc la decese sau la afectarea gravă a copiilor malformați. Din aceste motive, malformațiile congenitale reprezintă o problemă importantă de sănătate publică.

9.3.1. DEFINIȚII, TERMENI

Etienne Geoffroy Saint-Hilaire, creatorul embriologiei, definea malformațiile congenitale ca „orice particularitate organică pe care o prezintă un individ în comparație cu marea majoritate a indivizilor speciei, vîrstei sau sexului său". Ulterior, din dorința de a defini și numi mai exact „erorile de dezvoltare", s-au propus termeni variați (anomalii congenitale, defecte de dezvoltare, defecte congenitale, dismorfogenezii, morfodisplazii) și sensuri diferite noțiunii clasice de malformații congenitale. S-au delimitat două tipuri distincte : malformații congenitale primare sau embriopatii (ce rezultă prin diferențiere incompletă sau anormală) și malformații congenitale secundare sau fetopatii (deformări, degenerări sau deteriorări ale unor structuri inițial normale).

Recent un grup internațional de lucru[1] a analizat diversitatea de termeni și definiții ale erorilor de morfogeneză propunînd o concepție și o terminologie unică, pe baza căreia să se ajungă la un consens. Vom prezenta, în sinteză, opiniile acestor autori cu explicațiile și comentariile de rigoare.

[1] J. M. Sprancer, S. M. Opitz, D. W. Smith, K. Benirschke, M. M. Jr. Cohen, J. G. Hall, W. Lenz, R. B. Lowry, L. Pinsky, M. G. Schwarzacher: *„Errors of morfogenesis : Concepts and terms ; Recomandation of an International Working Group"*, în J. Pediatrics, 1981.

Termenul de *malformație* se referă (și se rezervă) la „un defect morfologic al unui organ, partea unui organ, sau a unei regiuni mai mari a corpului, care rezultă printr-un proces *intrinsec* de dezvoltare anormală".

Malformațiile congenitale sînt *defecte primare* ale diferențierii (morfogenezei) unei anumite regiuni embrionare, numită „cîmp de dezvoltare", care este destinată *de la început* să fie anormală.

Sub acțiunea unor cauze diferite, se produce o modificare *primară, unică* și *intrinsecă* a cîmpului de dezvoltare care va determina secundar apariția unor anomalii multiple în structurile (adiacente sau la distanță) ce se formează din acel cîmp de dezvoltare.

Datorită originii comune și dezvoltării lor coordonate, aceste structuri nu se pot modifica independent una de alta și anomaliile lor vor fi *corelate patogenic*. Indiferent de cauzele, genetice sau negenetice, care perturbă evoluția normală a cîmpului de dezvoltare, modificările sale se vor face totdeauna în același sens și *anomaliile produse nu vor fi specifice cauzal*.

Malformațiile congenitale primare, cu particularitățile descrise mai sus, se deosebesc de alte defecte *secundare ale morfogenezei :*

— *„disrupțiile"* („disruptions") reprezintă „interferențe *secundare* ce se produc în cîmpul de dezvoltare și duc la o morfogeneză anormală" ; disrupțiile sînt modificări ce apar *mai tîrziu*, în anumite zone sau structuri derivate ale cîmpului de dezvoltare, sub acțiunea unor cauze interne (de ex : ischemie) sau externe (toxice, infecțioase). În practică, este uneori dificil de judecat dacă o anomalie (ca defect final) este rezultatul unei malformații sau deteriorări (ex : anencefalie, hidrocefalie) ;

— *deformările* sînt definite ca „anomalii ale formei, mărimii sau poziției unei părți a corpului, produse prin forțe mecanice extrinseci (non-disruptive), sau factori intrinseci" ce acționează mai tîrziu, în viața fetală, asupra unei (unor) structuri *inițial normal diferențiate ;*

— *secvențele* — sînt „o cascadă de alterări (complicații) secundare și terțiare ce urmează unei erori inițiale a morfogenezei, fie că aceasta este malformație, deteriorare sau deformare".

Prin definiție, malformațiile congenitale sînt defecte ale structurii unui organ sau regiuni a corpului ; ele sînt de regulă *macroscopice*. Prin aceste particularități malformațiile congenitale se deosebesc de displaziile și erorile tisulare înnăscute de metabolism, care foarte rar se asociază cu malformațiile congenitale.

Precizările grupului internațional de lucru, privind termenii și conținutul erorilor de morfogeneză, sînt utile pentru înțelegerea și elucidarea etiopatogeniei lor. În practica curentă și anchetele epidemiologice, deosebirile dintre malformații primare și secundare sau

chiar între malformații și displazii sînt uneori dificile. Toate sînt produse prenatal și, din acest motiv, sînt denumite, în virtutea obișnuinței, „malformații congenitale" în accepțiunea clasică de particularități organice pe care le prezintă un individ, în comparație cu marea majoritate a indivizilor speciei, vîrstei sau sexului său.

9.3.2. FRECVENȚA MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Numeroase statistici internaționale (studiul colaborativ O.M.S., 1964—1966), naționale și regionale, apreciază că frecvența globală a malformațiilor congenitale majore[1], vizibile la naștere și decelabile prin examen clinic la nou-născuții vii și morți este în medie între 1,5—2% ; nu există diferențe cantitative globale semnificative de la o regiune la alta. Dacă perioada de observație se extinde la primul an sau mai mult (3—5 ani), atunci procentele cresc pînă la 3—4%, prin includerea malformațiilor congenitale care se evidențiază după naștere.

Frecvența diferitelor tipuri de malformații congenitale pe segmente, organe și sisteme este variabilă de la un studiu la altul ; cel mai frecvent sînt atinse membrele, SNC, aparatul genito-urinar ; mai rar, tubul digestiv, aparatul cardio-vascular și fața. Cele mai comune malformații congenitale au în medie următoarele frecvențe : piciorul strîmb congenital — 10‰ (din care 6—8‰ se reduc spontan), malformațiile cardiace — 6‰, stenoza congenitală de pilor — 2—4‰, anencefalia și spina bifida — 2‰, despicăturile labio-maxilo-palatine 1—2‰.

Unele malformații congenitale sînt mai frecvente la un sex : stenoza pilorică, piciorul strîmb congenital, despicăturile labio-maxilo-palatine, malformațiile uro-genitale — la bărbat ; malformațiile SNC și luxația congenitală de șold — la fete.

Numeroase malformații congenitale sînt letale, fiind relativ frecvente la nou-născuții morți (12—15%) sau la copii născuți vii ce decedează în prima lună (17%) sau primul an de viață (21—25%). Ponderea malformațiilor congenitale în mortalitatea infantilă este importantă, comparativ cu alte cauze și în special cu bolile infecțioase, care altă dată dețineau primul loc.

[1] Malformațiile majore sînt cele care necesită îngrijire medico-chirurgicală ; ele pot fi : letale, grave, medii și ușoare.

9.3.3. CAUZELE MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Malformațiile congenitale pot fi determinate de cauze genetice (anomalii cromosomice, mutații genice), negenetice (factori fizici, chimici și biologici din mediul ambiant) sau interacțiunea lor (etiologie multifactorială). În practică, este foarte importantă stabilirea etiologiei malformațiilor congenitale și mai ales diferențierea între malformațiile congenitale genetice, care au un risc mai mare de recurență și malformațiile congenitale negentice care, prin evitarea factorilor cauzali din mediu, nu mai apar la sarcinile următoare. Pentru aceasta este necesară o explorare genetică atentă precum și identificarea agenților ecologici.

Studiul genetic al malformațiilor congenitale — permite identificarea cauzelor genetice, responsabile de cel puțin 10—20% din totalul malformațiilor congenitale. Prin mutații ale unor *gene majore* se produc malformații congenitale transmise mendelian : dominant autosomal (aniridie, brahidactilie, acondroplazie), recesiv autosomal (nanism distrofic, unele microcefalii) sau recesiv gonosomal (hidrocefalie prin stenoza apeductului Sylvius). *Anomaliile cromosomice* numerice și structurale neechilibrate se însoțesc de sindroame plurimalformative. De aceea, de regulă în aceste sindroame este absolut necesară investigația citogenetică.

Multe malformații congenitale comune (despicăturile labio-maxilo-palatine, piciorul strîmb congenital, stenoza pilorică, luxația congenitală de șold, anencefalia, spina bifida, cardiopatiile congenitale ș.a.) cu o frecvență medie ce depășește 1‰ de noi-născuți — au o *etiologie multifactorială*. Se consideră că apariția acestor malformații congenitale este rezultatul unei tulburări în dezvoltarea embrionară, produsă prin acțiunea mai multor gene anormale și influențată de mediul intrauterin. Aceste malformații congenitale se produc numai la indivizii la care efectul genelor mutante depășește un anumit *prag* (v. § 6.5.4.). Atingerea și depășirea pragului de risc depinde de numărul de gene mutante pe care o persoană le moștenește de la părinți. De aici rezultă o serie de consecințe importante în aprecierea riscului de recurență, în funcție de gradul de rudenie cu individul afectat (v. pag. 146). Trebuie să precizăm însă că depășirea pragului de risc la unele persoane determină mai curînd o *predispoziție genetică* care va duce la apariția malformațiilor congenitale numai în anumite condiții de mediu.

Identificarea agenților ecologici implicați în geneza unor malformații congenitale se realizează de obicei prin anchete etiologice retrospective care pornesc de la efect (malformații congenitale) spre cauză, studiind anamnestic evoluția sarcinii și intervenția unor even-

tuali agenți teratogeni[1]; mai valoroase, dar și mai dificile, sînt anchetele etiologice prospective prin care se culeg date de la gravide pe toată durata sarcinii și care se corelează la naștere cu calitatea produsului de concepție.

Prin numeroase investigații, din multitudinea de agenți externi (care au fost testați experimental și identificați ca teratogeni la animale), au fost reținuți ca sigur, probabil sau posibil teratogeni *la om* un număr relativ redus.

Dintre *agenții fizici*, radiațiile ionizante sînt cert teratogene producînd microcefalie, anomalii ale SNC, scheletului și ochilor. Hipertermia și hipoxia, secundare unor stări patologice, au fost implicate în geneza unor cazuri izolate de malformații congenitale la om, dar rolul lor rămîne incert.

Unii autori descriu un grup particular de agenți mecanici în care includ *oligohidroamniosul* precum și hipoplaziile și *anomaliile uterine*, care prin limitarea spațiului și mișcărilor fătului pot produce compresiuni sau „mulări" ale diferitelor segmente; acestea sînt de fapt deformări și nu malformații propriu-zise. În același grup se includ și *bridele amniotice* care pot deforma și chiar amputa anumite regiuni ale fătului (complexul ADAM: de la „*a*mniotic *d*eformity-*a*dhesion-*m*utilation").

După dramaticul accident produs de talidomidă, atenția cercetătorilor s-a concentrat asupra acțiunii posibil teratogene a altor *factori chimici* din mediul ambiant sau utilizați ca agenți terapeutici.

Numeroase substanțe, testate experimental la animale și recunoscute ca teratogene, nu s-au dovedit a fi implicate în producerea malformațiilor congenitale la om.

În lista substanțelor *sigur teratogene* se înscriu alături de talidomidă (scoasă din uz), hormonii androgeni și unele progestative de sinteză: etisteron, noretisteron (care produc intersexualitate) precum și unele citostatice.

Ca droguri *probabil teratogene* sînt recunoscute anticonvulsivantele (fenitoina și în special asocierea ei cu fenobarbitalul), derivații cumarinici (folosiți în tratamente anticoagulante prelungite) și unele antimalarice (chinina, clorochinina). În aceeași categorie au fost incluse folosirea abuzivă și cronică a alcoolului de către mame (J o n e s, 1977), anestezicele volatile și, mai recent, tabagismul cronic matern (N a e y e, 1979).

Agenții chimici *posibil teratogeni* la om sînt considerați: corticosteroizii, LSD, unele hipoglicemiante orale, poluarea apei cu plumb, mercur și, după mulți autori, asocierea progestogeni + estrogeni, folosită în unele anticoncepționale (N o r a, 1976). Deși confirmarea teratogenității acestor droguri necesită noi cercetări, în practică este prudentă evitarea/limitarea folosirii lor.

Se crede că un rol important în producerea malformațiilor congenitale prin folosirea unor agenți chimici, probabili sau posibili teratogeni, îl are structura genetică a embrionului, care determină o predispoziție genetică la malformații congenitale.

Dintre *agenții biologici*, infecțiile materne cu virus rubeolic (produc cataractă, surditate și cardiopatii congenitale), virus citomegalic și toxoplasma, sînt reputate pentru potențialul lor malformativ. Probabil teratogene sînt infecțiile cu virus herpetic, virusul varicelei și zonei zoster, iar posibil teratogene cele cu virus urlian și gripal. Deși gripa este cea mai comună infecție, pînă în prezent n-au fost adunate probe evidente pentru a afirma cu siguranță teratogenitatea virusurilor gripale.

9.3.4. CONDIȚII CARE INFLUENȚEAZĂ PRODUCEREA MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Producerea malformațiilor congenitale printr-o agresiune externă este condiționată de o serie de factori ce țin de:

— momentul precis al acțiunii sale în raport de stadiul de dezvoltare;

— constituția genetică a embrionului;

— starea fiziologică sau patologică a mamei;

— natura și doza agenților teratogeni.

a) **Stadiul de dezvoltare embrionară** în care acționează agenții externi este decisiv în realizarea unui efect teratogen.

Perioada cea mai critică corespunde organogenezei (15—60 zile). Ea debutează după implantarea blastocistului și este diferită pentru fiecare organ: zilele 15—35 pentru SNC, 20—40 pentru cord, 24—49 pentru membre, ș.a. La sfîrșitul lunii a treia, aproape toate organele (excepție SN și organele genitale externe) își termină organogeneza iar sensibilitatea organelor și fătului la agenții externi scade și apoi dispare. Existența acestui „orar embriologic" explică de ce natura (tipul) oricărei perturbări a organogenezei depinde de *momentul* în care se produce agresiunea precum și faptul că agenți teratogeni diferiți, acționînd în aceeași perioadă, produc malformații identice. Din punct de vedere practic, evitarea oricărei agresiuni teratogene în *primele trei luni de sarcină* devine o condiție importantă a profilaxiei malformațiilor congenitale.

[1] Agenți care produc malformații congenitale.

b) **Constituția genetică proprie embrionului** determină „norma de reacție" la o agresiune externă și explică gradul diferit de vulnerabilitate sau rezistență a fiecărui embrion. Acest fapt a fost demonstrat experimental la animale și confirmat la om, de faptul că numai 25—35% din femeile care au luat talidomidă, în aceeași perioadă critică a organogenezei membrelor, au născut copii malformați ; chiar și aceștia aveau grade diferite de afectare. În același context al diferențelor genetice se explică sensibilitatea variată pe care o au specii diferite de animale la un același agent teratogen și dificultatea extrapolării la om a rezultatelor testărilor diferitelor medicamente la animale.

c) **Starea fiziologică sau patologică a mamei** influențează dezvoltarea embrionului prin „mediul matern favorabil sau defavorabil" pe care-l oferă. Printre factorii fiziologici care ar putea fi implicați în geneza sau apariția mai frecventă a unor malformații congenitale se citează : vîrsta reproductivă avansată (peste 35—40 de ani), starea de nutriție (deficiențele de aminoacizi și în special de folați), echilibrul hormonal. Stările patologice ale mamei și în special unele afecțiuni cronice și boli metabolice pot determina perturbări ale organogenezei (la copiii mamelor cu fenilcetonurie, cu arenoblastom, hipercalcemie, diabet) (O p i t z, 1979). Din punct de vedere practic, este necesară asigurarea unei stări de sănătate optimă tuturor femeilor în general și în perioada reproductivă în special.

d) **Natura și doza agentului teratogen** pot influența tipul și gravitatea malformației. Astfel, radiațiile ionizante produc mai frecvent anomalii ale membrelor și SNC iar virusul rubeolic determină : cataractă, surditate și cardiopatie congenitală.

9.3.5. PROFILAXIA MALFORMAȚIILOR CONGENITALE

Profilaxia primară a malformațiilor congenitale cuprinde un ansamblu de acțiuni care urmăresc : cunoașterea și evitarea factorilor teratogeni din mediu ; depistarea familiilor și persoanelor cu risc malformativ crescut.

Profilaxia secundară presupune diagnosticul precoce al subiecților afectați și luarea unor măsuri terapeutice de recuperare.

Depistarea și combaterea factorilor teratogeni din mediu presupune :

— cunoașterea și identificarea lor, pe baza datelor din literatură și cu ajutorul unor anchete etiologice retro- sau prospective ;

— supravegherea epidemiologică („de alarmă") a unui teritoriu, pentru semnalarea promptă a oricărei creșteri a incidenței malformațiilor congenitale (de regulă a celor ușor de diagnosticat) și depistarea unei eventuale agresiuni externe corelate ;

— aplicarea unor măsuri medico-sociale care să protejeze femeile gravide (evitarea iradierilor și administrării de medicamente dacă starea sănătății mamei nu le impun ca urgență) ;

— educația sanitară a tuturor femeilor înainte de concepție și în cursul sarcinii, insistînd asupra acelor factori ce țin de mamă : sănătate deplină, vîrstă optimă (20—30 ani), evitarea unor deprinderi nocive (alcool, fumat) sau a agenților posibil teratogeni (consumul nemotivat și neavizat de medicamente, contactul cu bolnavi de rubeolă, folosirea unor abortive ș.a.).

Depistarea familiilor și persoanelor cu risc malformativ crescut se poate face premarital, prin stabilirea „încărcăturii genetice" a familiei, sau după nașterea unui copil malformat, prin consult genetic. Ancheta familială și, eventual, explorările citogenetice pot depista alte cauze de malformații congenitale, predispoziția genetică la malformații congenitale, etiologia poligenică sau starea de purtător a unor anomalii cromosomice echilibrate. Cu această ocazie se poate aprecia empiric riscul de recurență (v. § 6.5.4. pag. 146) și acorda un sfat genetic (v. § 9.8.5.).

Identificarea și diagnosticul precoce al celor afectați se face prin acțiuni organizate pentru depistarea malformațiilor congenitale la naștere și în primul an de viață. Prin observarea clinică atentă a noului născut și apoi a copilului mic, completată cu unele manevre active (de ex. : manevra Ortolani, pentru depistarea luxației congenitale de șold), efectuarea morfogramei, studiul dermatoglifelor ș.a., neonatologii și pediatrii din circumscripții (grupați, eventual, în echipă cu geneticieni, chirurgi infantili și alți specialiști) pot asigura depistarea precoce a copiilor cu malformații congenitale[1]. O altă posibilitate, încă neutilizată suficient la noi, este depistarea prenatală (v. § 9.8.3., c). Diagnosticul trebuie urmat de o atitudine terapeutică de corectare și recuperare, ori de cîte ori aceasta este indicată și posibilă.

În cursul acestor activități nu trebuie să uităm *contextul psihologic* al evenimentului. Nașterea unui copil malformat este o dramă familială, un traumatism, care riscă să bulverseze echilibrul unui cuplu pînă atunci fericit și fără probleme. Medicii trebuie să sprijine moral familia, s-o încurajeze și să-i acorde umanismul, căldura și știința profesiei lor, pentru a depăși momentul și restabili echilibrul.

[1] **Acțiunile diagnostice** trebuie obligator extinse și la nou născuții morți, care au un procent ridicat de malformații congenitale grave.

9.4. BOLI PRIN ANOMALII CROMOSOMICE

Anomaliile cromosomice interferează puternic formarea și dezvoltarea produsului de concepție, fiind implicate în etiologia unor tulburări de reproducere : sterilitate, avort spontan, nou-născuți morți, nou-născuți vii malformați. Anomaliile cromosomice produse postnatal în celulele somatice generează clone anormale, unele dintre ele pot fi corelate cu apariția unor neoplazii sau cu accelerarea proceselor de senescență.

Patologia cromosomică este variată, interesează diferite specialități medicale și, deseori, ponderea ei în geneza unor afecțiuni este importantă.

9.4.1. STERILITATEA PRIN ANOMALII CROMOSOMICE

Incapacitatea unui cuplu tînăr aparent sănătos de a avea copii, după o anumită perioadă de viață conjugală și fără folosirea unor mijloace anticoncepționale este definită ca *sterilitate primară* (10% din cupluri). Cauzele care produc sterilitatea de cuplu, masculină sau feminină sînt variate : endocrine, infecțioase, imunologice, mecanice și genetice. Se apreciază că circa 1/3 din cazurile de sterilitate, în care este blocată formarea celulelor sexuale (azoospermie), sînt determinate de anomalii cromosomice. Pe loturi selecționate de bărbați cu spermogramă anormală sau femei cu amenoree primară (absența ciclului menstrual la și după pubertate), procentul anomaliilor cromosomice este mai mare.

Cel mai frecvent sînt implicate anomaliile cromosomice numerice ale gonosomilor și în special 45, X (sindrom Turner) și 47, XXY (sindrom Klinefelter). Mai rar se întîlnesc anomalii cromosomice echilibrate, în special translocații reciproce. Se apreciază că, 15% din persoanele cu anomalii cromosomice echilibrate au o fertilitate redusă (O p i t z, 1981). Din aceste date sintetice rezultă o conduită practică : la orice bărbat cu spermogramă anormală, la orice femeie cu amenoree primară și, în general, la un cuplu cu sterilitate primară (secretorie) este indicat un examen citogenetic, înaintea oricăror alte explorări etiologice.

9.4.2. AVORTUL SPONTAN „GENETIC"

Avortul spontan este reprezentat de eliminarea spontană a produsului de concepție înainte de săptămîna 28 de gestație. Cauzele care îl produc sînt variate ; o pondere importantă o au însă anomaliile cromosomice. Ele determină așa-numitul „avort genetic" care se caracterizează prin faptul că este spontan, precoce (primele două luni de sarcină) și deseori repetat. În circa 50—60% din avorturile spontane se găsesc la embrioni anomalii cromosomice variate : trisomii autosomale, triploidii, monosomie X (B o u é, 1978). În practică este importantă determinarea cariotipului la produsul avortat, întrucît s-a stabilit că femeile care au avut un fetus avortat cu cariotip anormal au un risc crescut de a avea o altă sarcină cu anomalii cromosomice, în comparație cu femeile care au avut un avort normal cromosomic (J a c o b s, 1977).

Studiul cariotipului este util și la cuplul cu avorturi spontane repetate (mai mult de 2) ; cu tehnicile de marcaj în benzi s-a stabilit că 7,2% din aceste cupluri au, la unul din soți (3,6% din persoane), o anomalie cromosomică echilibrată (deci circa 1 : 28 din persoane față de 1 : 400 în populația generală) (O p i t z, 1981).

9.4.3. NOU-NĂSCUȚII MORȚI CU ANOMALII CROMOSOMICE

Nou-născuții morți cu anomalii cromosomice reprezintă 6—20% din nou-născuții morți (deci feți expulzați după săptămîna 28). Procentul exact de anomalii cromosomice este greu de determinat din cauza dificultăților de a obține un cariotip în aceste cazuri (culturi fibroblaști sau culturi sînge „cardiac" în primele 12—24 ore după deces, dacă expulzia urmează imediat decesului, ceea ce este rar).

9.4.4. NOU-NĂSCUȚII VII CU ANOMALII CROMOSOMICE

Nou-născuții vii cu anomalii cromosomice majore reprezintă circa 0,6% din toți nou-născuții vii (1 : 150—1 : 200). Efectul fenotipic al anomaliilor cromosomice depinde de dezechilibrul genetic pe care îl produc ; de aceea vom studia separat anomaliile neechilibrate și echilibrate.

a) **Anomaliile cromosomice neechilibrate.** În 3/5 din cazuri, copiii cu anomalii cromosomice neechilibrate prezintă *sindroame plurimalformative* de gravitate diferită, determinate de aneuploidii autosomale (tri 21, 18, 13, 8), gonosomale (XXY, XYY, XXX, XO) sau de anomalii de structură : deleții (4 p—, 5 p—, 13 q—, 18 q— ș.a.), cromosomi inelari (r 13, r 21), duplicații (sau trisomii parțiale) și asocierea deficiență/duplicație pentru unele segmente și chiar brațe cromosomice (ca în isocromosomi). La persoanele cu anomalii ale

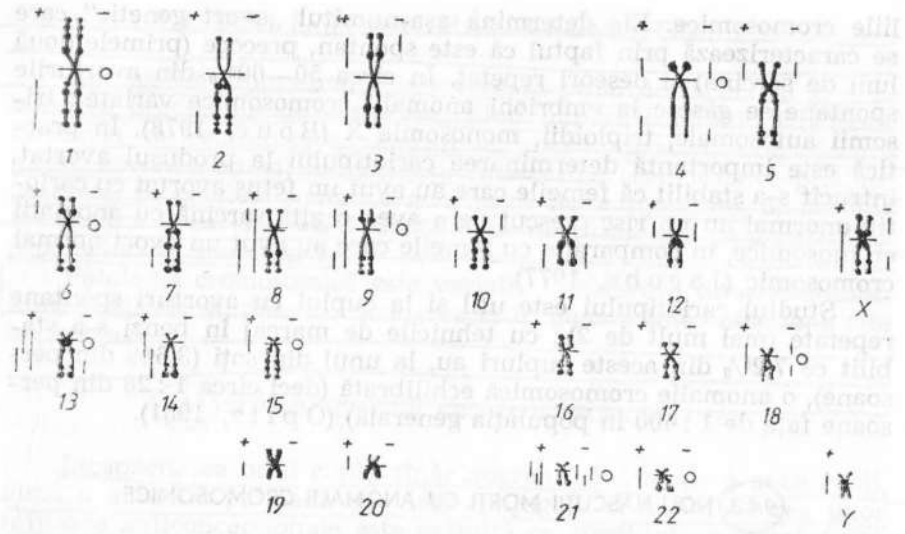


Fig. 103. Anomalii cromosomice care determină diferite sindroame plurimalformative. Semnele + și — indică excesul sau lipsa unor părți din cromosom (l); o se referă la cromosomi inelari.

cromosomilor sexuali, la sindromul malformativ se asociază simptomele disgeneziei gonadice, care suprimă funcția exocrină (sterilitate) sau endocrină (impuberism) a gonadei.

Se cunosc astăzi peste 50 de sindroame determinate de anomalii de număr sau structură ale cromosomilor (fig. 103).

Dezechilibrul cromosomic, indiferent de tipul de anomalie cromosomică care îl determină, se traduce printr-o serie de *manifestări „comune"* (O p i t z, 1981):

— tulburări (defecte) ale dezvoltării embrionare, care realizează de regulă un sindrom plurimalformativ;
— tulburări de creștere pre- și postnatală;
— modificări ale histogenezei (frecvență crescută de displazii);
— alterarea maturării secvențiale a structurilor și funcțiilor (imaturitate, asincronism);
— tulburări ale funcției și structurii SNC (întîrziere mintală);
— tulburări ale funcției gonadale;
— dermatoglife anormale.

Distribuția și gravitatea acestor tulburări „comune" diferă totuși în funcție de tipul de anomalie și cromosomul (sau segmentul) implicat. Astfel se apreciază că, trisomiile autosomale sînt mai grave decît cele gonosomale; delețiile sînt mai grave ca duplicațiile și ambele (luate separat sau asociate) determină efecte mai importante dacă interesează benzile R pozitive (sau G negative) bogate în eucromatină.

Pe fondul unor caracteristici comune tuturor anomaliilor cromosomice neechilibrate se adaugă o serie de *simptome specifice* cromosomului implicat, precum și tipului de anomalie. Ele permit realizarea unui fenotip caracteristic, pe baza căruia se poate face un diagnostic clinic.

b) **Anomaliile cromosomice echilibrate,** prezente la 2/5 din nounăscuții vii cu anomalii cromosomice, sînt reprezentate de translocații reciproce echilibrate și inversii; ele nu modifică conținutul total de material genetic și de cele mai multe ori *fenotipul persoanei este normal.* În aceste anomalii cromosomice echilibrate se modifică *poziția* diferitelor segmente și gene în genom; acest lucru nu este însă probabil totdeauna fără consecințe. În literatură se discută posibilitatea unor „efecte de poziție" care ar putea determina perturbarea unor funcții sau structuri.

Un ultim aspect legat de anomaliile cromosomice echilibrate îl reprezintă riscul crescut al persoanelor cu astfel de anomalii de a avea o *gametogeneză blocată (sterilitate) sau anormală;* am menționat deja (v. § 7.2.2., c) posibilitățile de a se produce în aceste cazuri cu translocații reciproce (v. fig. 96) sau inversii (v. fig. 97), gameți anormali (frecvent cu deficiențe/duplicații ale unor segmente cromosomice) și descendenți anormali (v. fig. 101 și 102). Așa se explică frecvența crescută a anomaliilor cromosomice echilibrate la cuplurile cu avorturi spontane repetate, cu nou-născuți morți sau malformați.

c) **Anomaliile cromosomice dobîndite** se produc după naștere, în diferite perioade de viață, fie sub acțiunea unor agenți mutageni (radiații ionizante, substanțe chimice), fie spontan în anumite boli ereditare recesive (anemia Fanconi, sindromul Bloom, ataxie-telangiectazie ș.a.) sau unele neoplazii.

Evoluția celulelor cu anomalii cromosomice dobîndite depinde de viabilitatea lor și de reacția organismului, care le poate elimina sau „tolera". Dacă astfel de celule nu sînt eliminate, ele proliferează și formează *clone anormale,* în diferite țesuturi și organe. Aceste clone sînt implicate probabil în apariția unor neoplazii iar, după unii autori, în accelerarea fenomenului de îmbătrînire.

Astfel, au fost identificate anomalii cromosomice relativ caracteristice unor hemopatii maligne (cromosomul Ph_1) (fig. 104), sau altor neoplazii; relația cromosomi-cancer este intens studiată astăzi nu numai pentru rațiuni diagnostice, ci și pentru interesul ei etio-

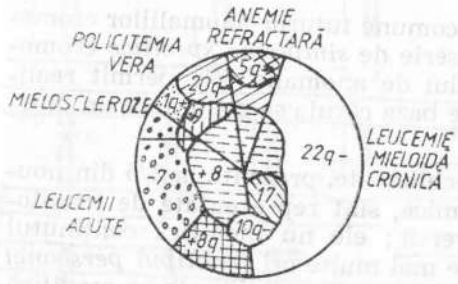


Fig. 104. Anomalii cromosomice în unele hemopatii (± maligne).

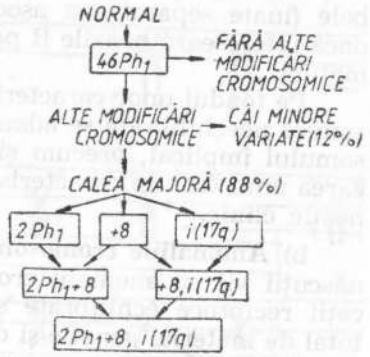


Fig. 105. Evoluția clonală în leucemii.

patogenic, s-a constatat cu surprindere că în diferite cancere sînt implicați numai 10 din cele 23 perechi de cromosomi și că „dezorganizarea" cromosomică din procesele neoplazice nu este „haotică", urmînd o evoluție clonală precisă (fig. 105).

Studiul anomaliilor cromosomice dobîndite este foarte important pentru înțelegerea multor fenomene legate de patologia cromosomică și, după unii autori, el va depăși în importanță studiul anomaliilor cromosomice constituționale.

9.4.5. INDICAȚIILE ȘI LIMITELE STUDIULUI CROMOSOMILOR ÎN PRACTICA MEDICALĂ

Ținînd cont de consecințele fenotipice și reproductive ale anomaliilor cromosomice, se pot formula *indicațiile examenelor citogenetice* în practica medicală.

1°. În sindroamele plurimalformative (cu sau fără debilitate mintală), indiferent de gravitatea lor. Deși etiologia acestor sindroame este complexă (v. § 9.3.), multe dintre ele sînt determinate de anomalii cromosomice de număr sau structură. Dacă copilul plurimalformat se naște cu o greutate mică, posibilitatea de a descoperi o anomalie cromosomică este de patru ori mai mare (2,2%) ca în alte cazuri. Efectuarea cariotipului este necesară chiar atunci cînd aspectul clinic ne permite stabilirea diagnosticului de boală cromosomică (ex : sindrom Down), pentru confirmarea lui și determinarea tipului de dezechilibru cromosomic (omogen, în mozaic, prin rearanjamente cromosomice).

2°. În debilitățile mintale severe și moderate (cu sau fără un sindrom malformativ aparent) de cauze nedeterminate (excluzînd deci cazurile de suferință fetală, infecții meningo-encefalice, bolile metabolice). Cariotipul ar putea evidenția anomalii cromosomice neechilibrate sau chiar echilibrate (v. „efectul de poziție", pag. 201).

3°. La ambii părinți ai unor copii cu anomalii cromosomice de structură neechilibrate (deleții, deficiențe/duplicații, translocații) ; se urmărește depistarea la părinți a unor anomalii cromosomice echilibrate (translocații reciproce, inversii) care, prin segregare, ar fi putut genera la copii un dezechilibru cromosomic (v. pag. 201).

4°. Produșii de avort (în cazul unor cupluri cu avorturi spontane repetate) — și copii născuți morți malformați sau chiar aparent normali, dar cu etiologie neprecizată ; depistarea unor anomalii cromosomice în aceste cazuri permite stabilirea cauzei de mortalitate prenatală și, uneori, evaluarea riscului de recurență (v. § 9.4.2.).

5°. Cuplurile cu două sau mai multe avorturi spontane sau nounăscuți morți, pentru evidențierea unei anomalii cromosomice echilibrate, care ar putea explica eșecul de reproducere ;

6°. Copii sănătoși sau rudele apropiate ale unor părinți la care s-a descoperit o anomalie cromosomică echilibrată (cazurile 4° și 5°) ; ea se poate transmite ca atare la rudele de gradul I care vor avea un risc crescut de tulburări reproductive.

7°. La persoanele cu stări intersexuale (v. § 9.5.) pentru stabilirea sexului genetic sau evidențierea unei anomalii cromosomice gonosomale.

8°. La cuplurile cu sterilitate primară, de origine nedeterminată studiul citogenetic poate revela o anomalie cromosomică (v. § 9.4.1.). O mențiune specială pentru bărbații cu spermogramă anormală și femeile cu amenoree primară.

9°. a) În cazurile de azoo- sau oligospermie se poate evidenția o anomalie cromosomică, la circa 10% din aceste persoane. Este util a se efectua în aceste situații și studiul cromosomilor meiotici (după biopsie testiculară).

b) La femei cu amenoree primară și în unele cazuri de amenoree secundară (instalată după cîteva cicluri și fără o cauză precisă) examenul citogenetic este o indicație majoră, înaintea oricăror alte explorări.

10°. La persoane cu insuficiență pubertară (de origină gonadală) cariotipul ar putea evidenția, în unele cazuri, anomalii cromosomice gonosomale, mai ales la fete cu talie mică și proporționată sau la băieți longilini (cu sau fără disociație peno-scrotală, ginecomastie, criptorhidie).

11°. La unii indivizi cu un comportament deviant, agresiv se pot evidenția aneuploidii gonosomale (XYY, XXY).

12°. În unele hemopatii maligne examenul citogenetic (mai ales în măduva osoasă) permite : diagnosticul pozitiv (în leucemia mieloidă cronică și alte stări maligne — v. fig. 104) și diferențial (între leucemia mieloidă cronică și stări leucemoide ; între faza blastică a leucemiei mieloide cronice și leucemia mieloidă acută) ; urmărirea și evoluția tratamentului (dispariția celulelor Ph_1 pozitive în remisiune) ; evaluarea prognosticului.

13°. La unii bolnavi cu afecțiuni ereditare monogenice (sindrom MOMX, sindrom Roberts, sindrom Bloom ș.a.) evidențierea unor „markeri" cromosomici este utilă pentru diagnosticul pozitiv și diferențial.

14°. Depistarea efectului mutagen al expunerii profesionale sau accidentale la radiații ionizante și unele substanțe chimice, se poate face și prin studiul cromosomilor (culturi de limfocite de 48 ore, repetate la diferite intervale ; studiul S.C.E., v. pag. 153) ; în cazul radiațiilor este posibilă uneori stabilirea unei corelații doză-efect.

15°. În diagnosticul prenatal, cercetarea cromosomilor în celulele amniotice permite :

— stabilirea sexului genetic (în cazul bolilor recesive gonosomale) ;

— evidențierea unei anomalii cromosomice la fetii unor mame vîrstnice sau care au avut anterior un copil anormal ;

— depistarea unui dezechilibru genetic la fetii unor cupluri cu anomalii cromosomice echilibrate.

Toate aceste indicații dovedesc cît de amplă și utilă este investigarea citogenetică în practica medicală. De aceea înființarea unor laboratoare specializate în toate marile spitale și mai ales, perfecționarea unor cadre tehnice competente ar permite rezolvarea multor situații de diagnostic incert sau prezumptiv.

Limitele examenelor citogenetice. De la început vom sublinia un fapt banal care deseori este subestimat de unii practicieni : numai unele boli genetice sînt produse de anomalii cromosomice ; de aceea în afecțiunile determinate monogenic sau poligenic studiul cromosomilor este inutil, căci nu permite „vizualizarea" genei/genelor anormale.

Am arătat anterior că în sindroamele malformative efectuarea cariotipului este necesară. Dar nu întotdeauna. Pentru malformațiile unice, care afectează un organ (ex : malformații congenitale de cord, anomalii ale membrelor ș.a.) și care au un determinism cert multifactorial, examenul citogenetic este inutil.

9.5. TULBURĂRILE (STĂRILE) INTERSEXUALE

Tulburările de sexualizare sau stările intersexuale sînt relativ frecvente în practica medicală. Ele pun deseori probleme dificile de diagnostic și implică delicate măsuri terapeutice sau de conduită medicală față de pacienți și familia lor. Toate acestea impun o cunoaștere perfectă a mecanismelor normale de sexualizare, precum și a diagnosticului și tratamentului stărilor intersexuale.

9.5.1. PROCESUL NORMAL DE SEXUALIZARE

Procesul normal de sexualizare constă în realizarea unui ansamblu de caractere sexuale morfologice, funcționale, psihice și comportamentale care contribuie la formarea, fecundarea gameților, dezvoltarea și nașterea unui copil. Acest proces este alcătuit din două fenomene complexe : determinismul sexual și diferențierea sexuală.

Prin *determinismul sexual* se înțelege realizarea specifică a sexului genetic și a gonadelor. *Diferențierea sexuală* cuprinde o serie continuă de etape : diferențierea organelor genitale interne sau gonoductelor ; diferențierea sinusului uro-genital și formarea organelor genitale externe ; stabilirea identității sexuale și rolului sexual ; maturarea pubertară a caracterelor sexuale secundare și menținerea la adult a funcției germinale și capacității de a asigura concepția, dezvoltarea și nașterea unui copil.

În realizarea procesului normal de sexualizare se pot distinge deci șapte etape : sexul genetic, sexul celular, sexul gonadic, sexul genital intern, sexul genital extern, sexul psihologic și comportamental, sexul pubertar (caracterele sexuale secundare). Între aceste etape (sau „niveluri" de sexualizare) se stabilesc anumite relații cauzale și conexiuni (fig. 106).

Formarea caracterelor sexuale primare, secundare și diferențierea sexuală specifică a SNC realizează un *potențial reproductiv* ; în același timp, prin interacțiunea lor armonioasă (conjugată) cu factorii de mediu se asigură formarea normală a identității și rolului sexual, care permite o sexualizare normală. Potențialul reproductiv face reproducerea posibilă, iar sexualizarea o finalizează (între sexualitate și reproducere în figura 106 nu există nici o săgeată, pentru că relația nu este inevitabilă ; în ciuda unui potențial reproductiv normal, homosexualitatea poate împiedica reproducerea) (după Opitz, 1980).

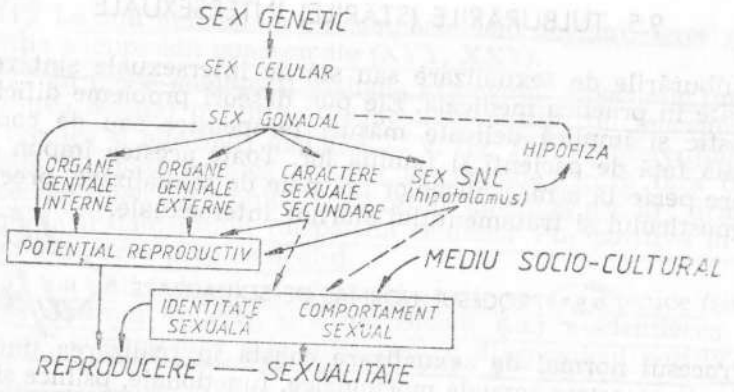


Fig. 106. Etapele procesului normal de sexualizare (după Opitz, 1980).

(a) **Formarea sexului genetic.** Sexul genetic se decide în momentul fecundării gameților și formării zigotului, odată cu realizarea stării diploide ; aceasta implică constituirea perechii de cromosomi sexuali XX sau XY, care reprezintă sexul genetic al zigotului și viitorului individ. El poate fi stabilit prin studiul cromatinei sexuale (X și Y) și cariotipului.

Datorită particularităților gametogenezei (feminine și masculine) și fecundării (v. § 6.3.2.) proporția sexelor la naștere este de circa 1:1.

(b) **Formarea sexului celular.** În această etapă la embrionii XX are loc inactivarea unui cromosom X și apariția corpusculului B a r r. În diferite celule embrionare, încă nediferențiate sexual, se formează sub acțiunea unor gene specifice, structurile necesare pentru recepția și acțiunea antigenului H—Y și hormonilor sexuali, elemente esențiale în realizarea diferențierii sexuale.

(c) **Formarea sexului gonadic** (testicule și ovare). La embrionul de 3 săptămîni se edifică, în regiunea mezonefrosului, *crestele genitale* alcătuite din epiteliu celomic, mezenchimul subiacent și celulele derivate din mezonefros. Concomitent, în endodermul regiunii alantoidiene a sacului galben apar *celulele germinale (gonocitele) primordiale ;* în săptămînile 4—5 ele migrează în crestele genitale și, împreună cu celulele somatice din aceste regiuni, formează niște structuri ambivalente numite *progonade ;* ele sînt alcătuite dintr-o medulară și o corticală.

Sub acțiunea genelor de sexualizare de pe cromosomii Y și X, ce alcătuiesc *primul sistem de reglare genetică al sexualizării,* din progonade se vor forma *gonadele :*

— testiculele se diferențiază precoce (săptămînile 6—9), din medulara progonadei și încep să secrete hormoni[1] ;

— ovarele se formează mai tîrziu (săptămînile 18—20) și nu produc hormoni (sau cantități foarte mici neesențiale în procesele de diferențiere sexuală).

Rolul determinant în formarea gonadelor îl are cromosomul Y. În prezența sa, indiferent de numărul cromosomilor X, are loc transformarea activă și precoce a progonadelor în testicule.

Proprietățile „masculinizante" ale cromosomului X sînt determinate de trei gene : una este situată pe brațul scurt și produce antigenul H—Y, proteină esențială pentru formarea tubilor semniferi și edificarea testiculului ; celelalte două gene se găsesc în regiunea juxtacentromerică a brațului lung și controlează maturarea gonadelor masculine și spermatogeneza.

Antigenul H—Y[2] se fixează pe niște receptori speciali ai membranelor celulelor somatice gonadale, care în aceste condiții, interacționează între ele și cu gonocitele primordiale, formînd tubii seminiferi. Dacă antigenul H—Y nu se produce (mutație genică) atunci se formează spontan ovare, deși celulele au gonosomi XY. Același rezultat se obține în prezența antigenului H—Y, dacă este însă afectată sinteza receptorului antigenic al celulei (mutația unei gene de pe X). Aceste date au fost verificate prin experiențele efectuate cu embrioni XX, la care prin administrarea de antigen H—Y se edifică testicule. Se poate spune că, *formarea testiculelor și ovarelor depinde de prezența sau absența antigenului H—Y.*

În absența cromosomului Y se formează spontan ovare ; pentru a fi însă funcționale este necesară prezența ambilor cromosomi X.

(d) **Formarea organelor genitale interne.** Organele genitale interne se formează din canalele W o l f f, M ü l l e r, în luna a III-a embrionară. Aceste canale se găsesc inițial la ambele sexe : la persoanele fără testicule sau cu ovare, canalele W o l f f și M ü l l e r se diferențiază *spontan și pasiv* în sens feminin, formînd trompele, uterul și 1/2—2/3 superioare a vaginului ; la persoanele cu testiculi competent funcționali se produce regresia canalelor M ü l l e r iar canalele W o l f f se „masculinizează" *activ* sub acțiunea hormonilor testiculului fetal, formînd epididimul, canalele deferente, veziculele seminale și canalul ejaculator.

---

[1] **Determinarea nivelului de testosteron la femeile gravide în lunile 4—5 de sarcină ar putea permite (după unii autori) stabilirea sexului viitorului născut.**

[2] **Antigenul H-Y sau antigenul de histocompatibilitate Y intervine exclusiv în inducția organogenezei testiculare.**

Experiențele de castrare embrionară efectuate de A l f r e d J o s t la diferite specii de mamifere, au demonstrat că organele genitale interne masculine se formează activ sub acțiunea a doi hormoni produși (încă din săptămîna a 9-a) de către testiculul fetal : *testosteronul și hormonul antimüllerian*. Primul hormon (secretat de celulele interstițiale Leydig) are rolul de a viriliza canalele Wolff (producția de testosteron este stimulată de LH hipofizar) ; al doilea hormon (secretat de celulele Sertoli) determină regresia canalelor Müller. În lipsa acestor hormoni se formează spontan și pasiv (fără nici o intervenție hormonală) organe genitale interne de tip feminin. Pe baza acestor date se consideră că *planul embrionar de bază al sexualizării la mamifere și om este înnăscut și spontan feminin* ; virilizarea se realizează ca o stare „indusă" de acțiunea hormonilor testicului fetal asupra „planului" embrionar, inițial feminin.

e) **Formarea organelor genitale externe.** Organele genitale externe se formează din sinusul urogenital, structură ambivalentă bipotențială alcătuită din : tubercul, burelete și fantă genitală. În luna a IV-a la bărbat, sub acțiunea unui hormon (dihidrotestosteronul), sinusul urogenital se masculinizează, formîndu-se penisul, uretra peniană și scrotul (în care ulterior coboară testiculele). Organele genitale externe la fătul feminin se formează în luna a V-a, spontan, fără nici o intervenție hormonală.

Se consideră că formarea organelor genitale externe este controlată de *al doilea sistem genetic de reglare al sexualizării*, care acționează în celulele țintă (ale sinusului urogenital) determinînd diferențierea lor. El se găsește în celulele țintă ale celor două sexe în stare inhibată și devine activ în prezența testosteronului : s-a demonstrat că, sensibilitatea la testosteron este identică la cele două sexe, dar obișnuit, hormonul se formează numai la persoanele XY cu testicule competent funcționale.

Testosteronul pătrunde în celula țintă (fig. 107) și sub influența unei enzime (5 alfa reductaza) se transformă în dihidrotestosteron (DHT) ; acesta se atașează la o proteină receptoare (R) sintetizată sub acțiunea unei gene (denumită Tfm) situată pe cromosomul X ; prin atașarea hormonului pe situs-ul receptor al proteinei, aceasta își modifică configurația, evidențiind un nou situs efector. Complexul DHT—R străbate membrana nucleară, ajunge la ADN unde situs-ul efector recunoaște o altă proteină, fixată la gena operatoare. În felul acesta se activează niște gene de structură care determină sinteza unor proteine ; ele produc transformarea specifică a celulei țintă.

Orice defect în sinteza testosteronului, transformarea lui în DHT sau recepția DHT, va determina o perturbare a virilizării fătului

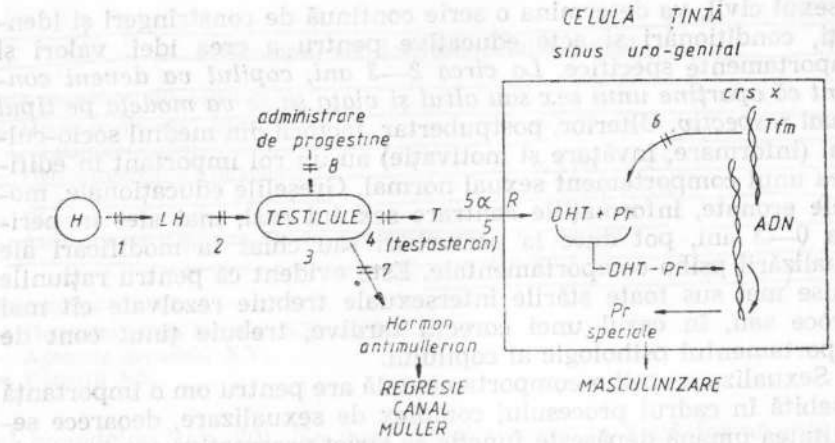


Fig. 107. Etapele diferențierii sexuale și defectele care se pot produce în acest proces.

masculin. Orice exces (endogen sau exogen) de testosteron la un făt feminin va activa mecanismul descris mai sus și va produce grade diferite de masculinizare a sinusului urogenital, care normal evolua în sens feminin.

f) **Stabilirea „identității" sexuale și comportamentului sexual (sexualizarea psiho-comportamentală).** După naștere, pe baza conformației organelor genitale externe, se declară *sexul civil* al copilului. Prin aceasta se oficializează „genul" persoanei și se stabilește prima premiză socială pentru realizarea „identității sale sexuale". Termenul de *identitate sexuală* este mai larg decît cel de sex civil, întrucît se referă la *conștientizarea apartenenței* fiecărei persoane la unul din cele două sexe, prin perceperea naturii, unității și persistenței (în timp) a unei anumite *individualități sexuale* fizice, emoționale și comportamentale. Expresia „publică", în societate, a identității sexuale a unei persoane reprezintă *comportamentul (rolul) său sexual*. Identitatea sexuală și comportamentul sexual duc, în mod obișnuit, la realizarea *sexualității* normale, care permite finalizarea potențialului reproductiv (determinat de structura și funcția normală a celorlalte niveluri de sexualizare) (v. fig. 107).

Identitatea și comportamentul sexual se formează prin interacțiunea pre- și postnatală a unor factori interni (genetici și endocrini) cu influențele și „exigențele" mediului socio-cultural. Sub acțiunea testosteronului se realizează diferențierea sexuală morfofuncțională a SNC. Paralel acționează după naștere mediul social, care, în funcție

de sexul civil, va determina o serie continuă de constrîngeri și identități, condiționări și acte educative pentru a crea idei, valori și comportamente specifice. *La circa 2—3 ani, copilul va deveni conștient că aparține unui sex sau altul și viața sa se va modela pe tipul sexual respectiv.* Ulterior, postpubertar, factorii din mediul socio-cultural (informare, învățare și motivație) au un rol important în edificarea unui comportament sexual normal. Greșelile educaționale, modelele eronate, informațiile contrare sexului real, mai ales în perioada 0—3 ani, pot duce la perturbări sau chiar la modificări ale sexualizării psiho-comportamentale. Este evident că pentru rațiunile expuse mai sus toate stările intersexuale trebuie rezolvate cît mai precoce sau, în cazul unei corecții tardive, trebuie ținut cont de comportamentul psihologic al copilului.

Sexualizarea psiho-comportamentală are pentru om o importanță deosebită în cadrul procesului complex de sexualizare, deoarece sexualitatea umană depășește funcția sa strict procreativă (de transmitere a unui patrimoniu genetic la urmași) ; ea capătă noi atribute : dinamizatoare (se poate converti și sublima în alte valori), anxiolitice (eliberatoare de tensiuni, de preocupări obsesive și angoasante), sursă de echilibrare, generozitate și altruism uman.

g) **Sexul pubertar (formarea caracterelor sexuale secundare).** La pubertate, sub acțiunea hormonilor sexuali, se realizează caracterele sexuale secundare ; la femei : pilozitate pubiană, axilară ; sîni, menstruație ; distribuția țesutului adipos ; la bărbați : creșterea în mărime a organelor genitale externe și testiculelor ; distribuția caracteristică a părului pubian, axilar, facial și troncular, modificarea vocii, hipertrofie musculară, acnee etc.

9.5.2. STĂRILE INTERSEXUALE

Intersexualitățile sau tulburările de sexualizare sînt anomalii ale determinismului și diferențierii sexuale. Defectele de determinism sexual interesează primele două etape ale sexualizării : sexul genetic și gonadic — implicînd întotdeauna o anomalie gonadală. Ele sînt în special reprezentate de hermafroditisme și au o frecvență redusă. Defectele de diferențiere sexuală se produc în cursul formării organelor genitale interne sau externe și nu implică obligatoriu un defect gonadal. Ele sînt numite pseudohermafroditisme și au o frecvență mai mare ca primul tip.

a) **Anomalii ale determinismului sexual.** În aceste cazuri, setul normal de gonosomi (XX sau XY) suferă anomalii de număr, structură sau conținut genic care perturbă procesul normal de formare

Tabelul 20

Anomalii ale determinismului sexual

Prin modificări ale gonosomilor	
— Hermafroditismul adevărat : (giandromorfic)	46, XY/46, XX
— Hermafroditismul mixoploid :	46, XX/47, XXY 46, XY/47, XXX
— Disgenezia gonadică mixtă :	45, X/46, XY
— Anomalii de structură ale cromosomului Y :	Yq— ; i(Yq) i(Y)p ; r(Y)
Prin mutații genice	
— Hermafroditism familial XX sau XY	
— Agenezie gonadală XY	
— Bărbații XX	

al gonadelor (tab. 20). Ne vom referi succint la două forme mai comune : hermafroditismul adevărat și bărbații XX.

Hermafroditismul adevărat (HA) se produce printr-o dublă fecundare normală, urmată de fuziunea gameților (v. § 6.3.2.). Datorită existenței gonosomilor XX și XY în celule diferite, se vor forma ambele tipuri de gonade : testicul și ovar (HA altern) ; ovotestis (dreapta) și ovotestis (stînga) (HA bilateral) ; ovotestis de o parte și testicul sau ovar de cealaltă parte (HA unilateral). Organele genitale interne sînt reprezentate de structuri genitale interne masculine și feminine iar organele genitale externe se caracterizează prin ambiguitate : penoclitoris și labioscrot. Morfotipul individului este variabil : feminin, ambisexuat sau masculin.

Bărbații XX deși au gonosomi de tip feminin, prezintă un fenotip masculin (asemănător sindromului Klinefelter), au testicule, dar acestea sînt disgenetice. Prezența de testicule, organe genitale interne, organe genitale externe masculine este greu de explicat în absența cromosomului Y. S-a pus însă în evidență prezența antigenului H—Y. Deci bolnavul are cromosomi XX dar unul din ei poartă genele de masculinizare.

b) **Anomalii ale diferențierii sexuale.** În aceste cazuri, sexul genetic și gonadic sînt normale și concordante, dar organele genitale interne și mai ales organele genitale externe prezintă diferite grade de ambiguitate. Afecțiunile sînt numite pseudohermafroditisme (PH) și sînt împărțite în : PH masculine (PHM) cînd sexul genetic și gonadic sînt masculine iar organele genitale externe sînt feminine sau intersexuale ; PH feminine (PHF) cînd sexul genetic și gonadic sînt feminine iar organele genitale externe au diferite grade de masculinizare.

Pseudohermafroditismul masculin (bărbați incomplet masculinizați). Formarea normală a organelor genitale interne și externe masculine necesită : sinteza de testosteron de către celulele Leydig ale testicului fetal ; stimularea de către LH ; producerea hormonului antimüllerian ; transformarea testosteronului în dihidrotestosteron sub acțiunea 5 alfa reductazei ; recepția dihidrotestosteronului de către proteine sintetizată de gena Tfm ; fixarea complexului DHT — receptor pe ADN și activarea ADN în celulele țintă ; la acestea se adaugă firesc prezența gonoductelor și sinusului urogenital (structurile embrionare primare care suferă diferențierea).

În toate aceste relee (fig. 107) pot apare defecte, de regulă genetice, care generează diferite tipuri de PHM. Ele se pot sistematiza astfel :

1) deficiențe congenitale de sinteză a LH de către sistemul hipotalamo-hipofizar ;

2) răspuns gonadal absent sau redus la LH, prin absența celulelor Leydig sau hipoplazia lor ;

3) disgenezia orhitică pură cu cariotip XY (sindromul Swyer) în care formarea testiculelor este blocată datorită unor mutații genice (în gonosom și/sau autosomi) iar fenotipul este feminin („femei XY")[1] ;

4) defecte complete sau parțiale în biosinteza testosteronului (fig. 108, cazurile 1—6) ; în majoritatea lor, se transmit recesiv autosomal ;

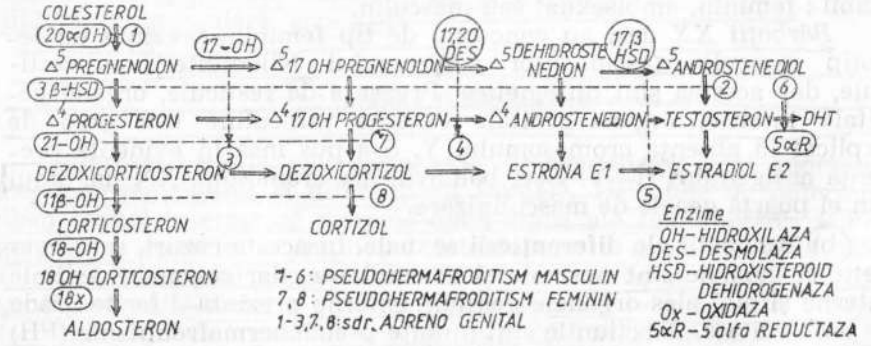


Fig. 108. Etapele biosintezei testosteronului și defectele ce se pot produce în acest proces.

[1] Mutațiile pot interfera formarea gonocitelor sau a crestei genitale, sinteza antigenului H-Y sau recepția sa (W o l f, 1979).

5) defecte în conversia testosteronului în dihidrotestosteron, prin absența sau anomalia structurală a 5 alfa-reductazei ;

6) defecte în recepția dihidrotestosteronului prin lipsa sau anomalia proteinei sintetizată ca urmare a mutației genei Tfm (v. fig. 107), situată pe cromosomul X ; se realizează astfel sindroame de „insensibilitate la androgeni", complete (testicul feminizant) sau incomplete ;

7) defecte în sinteza sau recepția hormonului antimüllerian și persistența unor derivate mülleriene (bărbați „cu uter") ;

8) PHM prin expunere prenatală la progestine (A a r s k o g, 1979) care inhibă 3 beta-hidroxisteroid-dehidrogenaza și producția de testosteron (se produc totuși androgeni slabi, dar insuficienți pentru masculinizarea sinusului urogenital ; v. fig. 108) ;

9) PHM secundar, nespecific, ca o manifestare componentă a unor sindroame malformative ;

10) Hipospadiasul, care tehnic vorbind este o formă de PHM deși în practica clinică nu este încadrat în acest grup.

În final menționăm că hipospadiasul (1% nou-născut) precum și testicul necoborît congenital nu sînt incluse curent în PHN dar ambele afecțiuni merită o atenție mai mare întrucît sînt frecvente și au consecințe importante asupra organismului ; ele se pot asocia cu alte malformații (renale, gonadale) iar în testicul necoborît congenital (criptorhidie) este deseori afectată și funcția gonadică (hipofertilitate, sterilitate).

Pseudohermafroditismul feminin (femei „masculinizate"). Întrucît planul embrionar de bază al sexualizării la om este înnăscut și spontan feminin iar cele două sexe au o sensibilitate egală la androgeni (v. § 9.5.1., e), orice exces al acestor hormoni (endo sau exogen) va produce o masculinizare, în grade diferite, a organelor genitale externe.

Sursele endogene de androgeni sînt reprezentate în special de hiperplazia congenitală a suprarenalelor produsă prin defecte enzimatice de steroidogeneză : cel mai frecvent prin deficiență (completă sau parțială) în 21-hidroxilază ; mai rar deficiențele în 11-beta-hidroxilază sau 3-beta-hidroxid-steroid-dehidrogenază. Se produce un bloc enzimatic complet sau parțial și o deviere a hormonogenezei suprarenale spre producția excesivă de androgeni (v. fig. 108, cazurile 7 și 8), care va produce masculinizarea fătului feminin. Un efect similar îl au tumorile virilizante ale suprarenalei.

Sursele exogene de androgeni sînt reprezentate de administrarea acestor hormoni la femeia gravidă. Expunerea prenatală la androgeni este din ce în ce mai rară astăzi ; în schimb se folosesc mai frecvent progestinele de sinteză (medroxi-progesteron, noretisteron) care in-

hibă 3 beta-hidrosteroid-dehidrogenaza (v. fig. 108) și determină producerea excesivă de androgeni slabi dar suficient de puternici pentru a masculiniza organele genitale externe la fetusul feminin.

c) **Conduita practică în stările intersexuale.** Tulburările de sexualizare, inclusiv cazurile de hipospadias și criptorhidie, trebuiesc în primul rînd depistate precoce, activ, prin examenul clinic sistematic al noilor născuți. Această acțiune va fi dublată de stabilirea unui diagnostic clinic și paraclinic corect și complet, la care se adaugă o atitudine atentă și nuanțată față de părinți.

Unul din primele gesturi diagnostice este *stabilirea sexului genetic*, prin determinarea cromatinei sexuale și eventual, a cariotipului. Apoi examenul clinic se va completa cu un bilanț hormonal și explorările necesare pentru a evidenția tipul și natura defectului patogenic care a generat tulburarea de sexualizare, precum și asocierea ei cu alte defecte (malformații urinare ș.a.). Întrucît unele stări intersexuale se transmit ereditar, monogenic sau poligenic, ancheta familială și cercetarea altor membri, va permite depistarea de noi cazuri sau de persoane cu risc crescut de a avea în descendență tulburări de sexualizare.

Corecția terapeutică hormonală și chirurgicală va fi adaptată cazului și realizată precoce, între 1—4 ani, dacă dezechilibrul hormonal nu impune o intervenție și mai promptă.

Diagnosticul și rezolvarea cazurilor de tulburări ale sexualizării presupun, înainte de toate, existența unei echipe complete (pediatru, genetician, chirurg, psiholog) și antrenate în acest scop.

9.6. BOLILE MOLECULARE

La începutul secolului al XX-lea, Garrod a descris primele boli prin „erori înnăscute de metabolism" (alcaptonuria, albinismul, cistinuria ș.a.) și a postulat determinismul lor genetic. Patologia moleculară se impune însă numai în ultimele trei decenii, fiind propulsată în primele rînduri ale medicinii moderne, prin marile descoperiri ale structurilor și funcțiilor genetice.

Prin *boli moleculare* se înțeleg modificări calitative sau cantitative ale sintezei unor proteine, care determină o stare patologică, manifestă sau potențială. Aceste modificări sînt consecințele unor mutații genice, ce afectează fie genele de structură, în primul caz, fie genele și/sau sistemul de reglare al sintezei, în al doilea caz (v. § 7.2.1.). Modificările calitative ale proteinelor sînt cele mai frecvente.

9.6.1. MECANISME PATOGENICE ÎN BOLILE MOLECULARE

Mutația unei gene structurale determină o *alterare a structurii primare a unui polipeptid.* În funcție de natura și poziția modificării secvenței de aminoacizi, se produc distorsiuni, mai mici sau mai importante, în configurația spațială, biologic activă a proteinei (v. § 5.1). În structura acesteia există anumite „situs-uri funcționale" sau locuri în care aminoacizii stabilesc legături, fie cu alți aminoacizi situați la distanță în același lanț sau în alte lanțuri (pentru proteine alcătuite din mai multe catene), fie cu alte molecule neproteice (v. fig. 33). Modificarea aminoacizilor din situs-urile funcționale alterează funcția proteinei sau durata ei de viață. Aminoacizii situați în afara situs-urilor funcționale au mai puțină importanță pentru realizarea structurilor spațiale active; substituția lor are efecte mai mici sau rămîne fără efect.

De exemplu: dacă în lanțurile alfa sau beta ale hemoglobinei A_1 se substituie histidina care fixează hemul cu tirozina, se formează Hb.M care determină o methemoglobinemie severă (fixarea ireversibilă a oxigenului și diminuarea funcției de transport a oxigenului de către hematii); înlocuirea în catena beta 6 a acidului glutamic cu valina (Hb.S) duce la modificarea „în seceră" a formei hematiei cu consecințe clinice importante; substituția în aceeași poziție a acidului glutamic prin lizină (Hb.C) are însă un efect mult mai moderat; alte substituții de aminoacizi, depărtate de situs-urile funcționale, au efecte minim sau nul.

Noțiunea de situs funcțional se aplică mai amplu la structura și funcția enzimelor. Acestea au „un centru activ" care condiționează afinitatea lor față de substrat, precum și alte situs-uri la care se fixează coenzima (gruparea prostetică) sau modificatorii catalizei (activatori sau inhibitori). Modificările structurii aminoacizilor din aceste situs-uri vor suprima funcția enzimei.

Schimbarea structurii și activității unei proteine (deci a fenotipului „molecular") reprezintă *efectul primar* al mutației genice. El va antrena *modificări secundare* în diferite țesuturi și organe (v. fig. 34). Acestea vor produce simptomatologia complexă a bolii, pe baza cărora se pune un diagnostic clinic. Medicina modernă a depășit faza de „organ, țesut și eventual, celulă" încercînd să identifice defectele primare la nivel molecular. În felul acesta sfera „patologie moleculară" se lărgește continuu.

Identificarea biochimică a „fenotipului molecular modificat", expresie primară a mutației genice, este deosebit de utilă în practică pentru: înțelegerea corectă a etiopatogeniei și manifestării clinice

a bolilor ; diferențierea unor boli diferite dar cu manifestare clinică asemănătoare sau identică („heterogenitate genetică") ; instituirea unui tratament patogenic adecvat ; depistarea heterozigoților (Na) purtători sănătoși de genă anormală (v. § 9.8.1).

În final, precizăm că structura genetică a unei persoane intervine în *calitatea echipamentului proteic individual.* Aceasta condiționează capacitatea de metabolizare diferită a substanțelor de către fiecare organism și reacția acestuia la acțiunea unor produși chimici. Astfel, nu numai răspunsul organismului la agresiune este *individualizat* („nu există boli ci numai bolnavi") ci și efectul diferitelor medicamente („nu există tratamente general valabile ci numai adecvate la fiecare caz").

9.6.2. TIPURI DE BOLI MOLECULARE

Bolile moleculare se produc prin alterarea majoră a unei proteine ce intră în structura țesuturilor sau prin modificarea unor proteine funcționale : circulante, de membrană, receptoare, enzimatice sau hormonale.

(a) **Anomaliile proteinelor de structură tisulară** sînt numeroase și pot fi exemplificate prin boli constituționale ale colagenului sau ale țesutului elastic.

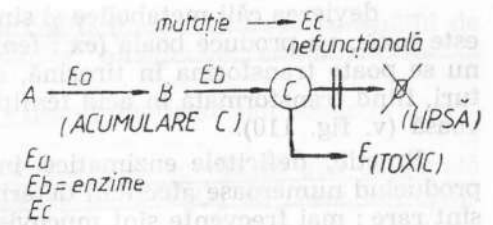
(b) **Anomaliile proteinelor circulante** pot interesa fie proteinele vehiculate de elementele figurate ale sîngelui, ca de exemplu hemoglobina[1], fie de proteinele umorale, cum sînt factorii de coagulare (ex : hemofilia) sau imunoglobulinele (ex : hipo- sau agamaglobulinemiile).

(c) **Anomaliile proteinelor de recepție sau de transfer transmembranar.** Recepția unor compuși biologici activi de către celule sau transferul (absorbția) lor în citoplasmă sînt condiționate de activitatea unor proteine ; anomaliile lor produc defecte parțiale sau complete ale acestor funcții. Ca exemple citățm :

— lipsa de recepție a dihidrotestosteronului în celulele țintă ale gonoductelor și sinusului urogenital, care produce un fenotip feminin la persoane XY („testicul feminizant") ;

[1] Cele mai frecvente hemoglobinopatii sînt : drepanocitoza (sicklemia) sau anemia cu hematii în „seceră" (v. fig. 34), talasemiile (v. pag. 159) persistența ereditară a Hb.F, methemoglobinemiile (Hb.M), hemoglobinele instabile (care în anumite condiții precipită și produc hemoliza).

Fig. 109. Consecințele blocului metabolic.



— defecte în absorbția intestinală sau în reabsorbția din tubii renali (ex : cistinuria sau lipsa de absorbție a cistinei, care eliminată în exces, precipită și formează calculi renali) ;

— anemia Minkowski-Chauffard — rezultă prin defectul unei proteine a membranei eritrocitelor care produce o modificare a permeabilității și formei lor (microsferocitoză) ; ca urmare a acestor modificări hematiile se distrug ușor.

(d) **Deficiențele enzimatice.** Toate metabolismele se realizează cu participarea enzimelor. Deficitul unei enzime produce „un bloc metabolic" (fig. 109) care poate avea următoarele consecințe :

— lipsa produsului final care determină boala prin absența sa (ex : albinismul, fig. 110) sau dereglarea mecanismului de control feed-back negativ al căii metabolice ;

— acumularea unor produși intermediari (ex : acidul homogentizic în alcaptonurie (fig. 110) ; galactoza sau galactoz-1-fosfatul în galactozemie ș.a.) și depunerea lor în diferite structuri sau organe a căror funcție va fi perturbată ;

Fig. 110. Anomalii în metabolismul acizilor aminați aromatici.

— devierea căii metabolice și sinteza unui produs nou care, dacă este toxic, va produce boala (ex : fenilcetonuria, în care fenilalanina nu se poate transforma în tirozină, se acumulează în sînge și țesuturi, fiind transformată în acid fenilpiruvic, toxic pentru celula nervoasă (v. fig. 110).

Practic, deficitele enzimatice interesează toate metabolismele, producînd numeroase afecțiuni determinate genetic. Multe dintre ele sînt rare ; mai frecvente sînt mucoviscidoza (1 : 2 500 nou-născuți) și hiperlipidemiile familiale, de origină genetică, care pun probleme deosebite de diagnostic, tratament și profilaxie. Menționăm de asemenea patologia „moleculară" a globulului roșu și deficiențele imunitare, în care descifrarea mecanismelor intime ale etiopatogeniei au „reorientat" abordarea și rezolvarea lor terapeutică.

9.6.3. FARMACOGENETICA

Farmacogenetica studiază variațiile individuale (determinate genetic) în răspunsul organismului la acțiunea medicamentelor.

Fiecare medic practician știe că bolnavii prezintă nu numai un mod particular de a face o boală ci și o mare variație în reacțiile lor la medicamente și droguri. Aceeași doză dintr-un medicament, administrată pe aceeași cale la bolnavi cu aceeași boală, de aceeași vîrstă și sex — determină efecte diferite : la unii indivizi este terapeutică, la alții fără efect și uneori toxică. Cauzele acestei variații individuale sînt reprezentate, în esență, de calitatea diferită a echipamentului enzimatic individual, determinată de particularitatea genetică a fiecărei persoane. Aceasta realizează fie o anumită „constelație" enzimatică normală, mai mult sau mai puțin eficientă în metabolizarea, acțiunea și eliminarea unor droguri, fie unele anomalii proteice sau deficiențe enzimatice minore, care pot fi revelate prin administrarea unor produși naturali sau a unor medicamente.

Din prima categorie fac parte diferențele individuale în *alcool-dehidrogenază* sau *transacetilază hepatică*, care explică variațiile de toleranță individuală la alcool și, respectiv, variațiile de metabolizare ale unor medicamente : izoniazidă (HIN), procainamide, sulfamide (în doze terapeutice obișnuite dau diferite complicații). În același grup intră și *pseudocolinesteraza serică atipică* prezentă la unele persoane, care, în cazul administrării de suxametoniu în cursul anesteziei, pot face o apnee prelungită.

Din a doua categorie, citățm pe cele mai cunoscute deficiențe enzimatice, menționînd în paranteză efectul lor clinic ;

— *deficiența eritrocitară în G_6PD* (hemoliză după consumul de bob sau utilizarea de antimalarice, analgezice, sulfamide ș.a. — v. pag. 26) ;

— *deficiența în alfa-1-antitripsină* (emfizem pulmonar la fumătorii cu acest defect) ;

— *acatalazia* sau absența catalazei, ce scindează apa oxigenată (stomatită gangrenoasă prin eliberarea de H_2O_2 de către bacteriile situate în cavitatea bucală) ;

— *hemoglobinele instabile* (hemoliză după folosirea de sulfamide).

Se cunosc și alte situații patologice determinate de administrarea unor medicamente, la care mecanismul biochimic este neclar sau neprecizat : hipertermie malignă și convulsii după anestezie cu halotan ; crize de porfirie acută (dureri abdominale și contracturi simulînd un abdomen acut ; tulburări neurologice) după administrarea de barbiturice, sulfamide sau pilule anticoncepționale la bolnavi cu tulburări ale metabolismului porfirinelor ; glaucom după tratamente cu corticoizi ; hipertensiune gravă după folosirea unor antidepresive.

În concluzie, răspunsul individual la medicamente este expresia unui anumit echipament proteic (enzimatic) determinat genetic. Cunoașterea sa are importanță nu numai pentru persoana tratată ci și pentru familia sa, care trebuie să fie *avertizată* asupra posibilității moștenirii unei structuri identice cu bolnavul tratat.

9.7. BOLI COMUNE CU PREDISPOZIȚIE GENETICĂ

Numeroase afecțiuni comune din patologia umană au o etiologie complexă, în care factorii genetici intervin alături de factorii ecologici în producerea bolii. Componența genetică are o pondere diferită (v. tab. 14) și, de regulă, este reprezentată de o *predispoziție genetică*, determinată poligenic, care se transformă în boală în anumite condiții de mediu (v. § 3.3. ; v. fig. 5). Genele „de risc" au o distribuție continuă și un prag (v. fig. 81 și 82), dincolo de care indivizii au mai multe gene de risc și sînt predispuși la boală ; în condiții de mediu defavorabile ei se pot îmbolnăvi.

Ca exemple de boli comune cu predispoziție genetică se citează astmul bronșic, schizofrenia, unele malformații congenitale (v. cap. 9.3), diabetul zaharat, hipertensiunea arterială esențială, ulcerul gastro-duodenal, unele forme de cancer (ex : cancerul de sîn), cardiopatia ischemică, boala litiazică ș.a.

În *diabetul zaharat*, bolnavii sub 30 de ani, au un risc de 15 ori mai mare de a avea descendenți diabetici decît persoanele sănătoase. Printre rudele lor se pot identifica indivizi aparent indemni, la care testele biologice (creșterea anormală a insulinemiei după ingestia unei doze de glucoză ; proba hiperglicemiei provocate) evidențiază o formă de prediabet.

În *hipertensiunea arterială*, concepțiile etiologice actuale sînt unanime în recunoașterea intervenției unor factori genetici, dar în momentul definirii lor, opiniile se divizează în două părți : unii autori susțin existența unei ereditări poligenice, multifactoriale, alți autori optează pentru acțiunea unei singure gene dominante. Cert este că bolnavii hipertensivi pot avea rude de gradul I sănătoase dar „vulnerabile", pentru că moștenesc predispoziția la boală. Identificarea lor se poate face după ancheta familială, prin cercetarea tensiunii arteriale și catecolaminelor după efort la rudele sănătoase ale bolnavilor hipertensivi.

Cardiopatia ischemică, în special formele cu manifestare precoce în decadele 3—4 de viață, pot fi efectul unei hipercolesterolemii familiale, moștenite dominant autosomal, sau, în absența unei hiperlipidemii, efectul unei etiologii multifactoriale în care factorii genetici au o pondere de circa 65%.

Ereditatea joacă un rol aparte și în geneza *ulcerului gastric și duodenal*. Interesant este că, în aceste afecțiuni bolnavii au mai frecvent grupa sanguină 0 și sînt nesecretori. Riscul indivizilor cu această strucură genetică normală de a face ulcer este de 40 ori mai mare ca al persoanelor cu celelalte grupe sanguine. Dar apartenența la grupa 0 și status-ul nesecretor nu „semnează" automat certificatul de „ulceros" pentru că numai 25% din indivizii cu aceste caracteristici se îmbolnăvesc (ei au dealtfel o hiperpepsinogenemie constituțională). Deci factorii de mediu, alături de cei genetici, au un rol important în apariția bolii.

Rolul unei ereditări poligenice a fost demonstrat în schizofrenie, unele cancere (stomac, sîn) și alte afecțiuni (v. tab. 14).

În aceste condiții subliniem din nou importanța practică a evaluării genetice a acestor boli comune, așa de frecvente în patologia curentă. *Boala nu mai are un caracter strict individual și medicul este obligat să informeze familia asupra riscului* și să acționeze eficace pentru depistarea acelor indivizi sănătoși cu risc genetic de îmbolnăvire. Această concepție pune pe baze noi profilaxia îmbolnăvirii prin cele mai frecvente boli umane.

9.8. PROFILAXIA BOLILOR GENETICE

Profilaxia (prevenirea) bolilor genetice cuprinde un ansamblu de acțiuni și măsuri care urmăresc :

— cunoașterea și evitarea cauzelor care produc boli genetice ;
— depistarea persoanelor și familiilor cu risc genetic crescut ;
— diagnosticul precoce al indivizilor afectați.

Prin aceste măsuri se realizează prevenirea apariției bolilor genetice și, în cazul identificării lor, inițierea unor măsuri adecvate de tratament, evitarea unor complicații și recuperarea bolnavilor.

Profilaxia energică a bolilor genetice se impune prin frecvența lor ridicată, numărul mare de afecțiuni și, mai ales, prin consecințele importante pe care le au asupra individului, familiei și societății.

Realizarea unei profilaxii eficiente a bolilor genetice necesită satisfacerea a cel puțin trei condiții :

a) educația „genetică" a medicilor și celorlalte cadre medicale, care deseori nefiind la curent cu progresele recente ale geneticii medicale, nu-i înțeleg importanța, scopul și rolul ei în medicina preventivă ; învățămîntul medical, universitar și postuniversitar trebuie să asigure formarea și cultivarea unui „mod de abordare genetic" al bolnavilor de către toți medicii, indiferent de specialitate ; noțiunile de bază ale geneticii medicale trebuie de asemenea popularizate în marele public ;

b) formarea de specialiști și crearea unor structuri adecvate pentru consult, explorare, diagnostic și profilaxie a bolilor genetice ;

„Centrele de genetică medicală corespund unei necesități reale a medicinii de azi. Trebuie deci să se încurajeze organizarea lor regională și să se favorizeze formarea unor echipe medicale competente și responsabile (F. Giraud, 1979).

c) inițierea unor acțiuni sau programe concrete, regionale sau naționale, de prevenire a afecțiunilor genetice ; ele trebuie să realizeze :

— prevenirea apariției și/sau propagării mutațiilor ;
— prevenirea instalării bolilor la indivizi cu predispoziție genetică ;
— prevenirea nașterii unor copii cu genotip anormal ;
— prevenirea manifestării bolii la persoane cu genotip modificat.

Una din cele mai eficace acțiuni prin care se pot realiza aceste obiective este *sfatul genetic*.

9.8.1. PREVENIREA APARIȚIEI ȘI/SAU PROPAGĂRII MUTAȚIILOR

Această acțiune presupune în primul rînd *cunoașterea și evitarea agenților mutageni din mediu* ambiant sau profesional, care pot modifica materialul genetic (v. pag. 159—160). Problema este deosebit de actuală datorită utilizării sporite a radiațiilor ionizante și diferitelor substanțe chimice, care pot afecta structura genelor și cromosomilor. Studiul cariotipului și folosirea altor tehnici pentru depistarea efectului mutagen (testul micronucleilor, SCE), sînt teste curent utilizate pentru evaluarea nocivității genetice a unor substanțe chimice.

O măsură importantă pentru prevenirea apariției mutațiilor este *reducerea vîrstei reproductive a părinților sub 35—40 de ani* (v. pag. 161).

Prevenirea mutațiilor noi se completează cu *împiedicarea transmiterii genelor anormale la descendenți*. Acesta a fost inițial obiectivul unor acțiuni sociale de eugenie negativă, care vizau excluderea de la procreare sau eliminarea noilor-născuți infirmi ; ele au fost abandonate, datorită problemelor etice deosebite pe care le ridicau. Departe de a aplica o eugenie negativă, transmiterea genelor anormale se poate reduce parțial prin evitarea legăturilor consanguine și depistarea heterozigoților.

Căsătoria între persoane înrudite (v. pag. 130) crește riscul de întîlnire al heterozigoților, favorizînd apariția homozigoților bolnavi. În cazurile de incest (frate-soră, părinți-copii) riscul unor descendenți afectați este de circa 1 din 3 pentru un handicap mintal sever, unu din zece pentru boli recesive și 1 din 15 pentru malformații congenitale majore. În căsătoria dintre veri primari riscurile sînt mult mai mici și datele „din teren" arată cifre sub valoarea celor teoretice, puțin mai crescute decît în populația generală ; de aceea mulți specialiști nu optează pentru interzicerea acestor căsătorii și consideră că înrudirile mai îndepărtate sînt și mai puțin periculoase. O singură excepție : cazul în care în familia unuia din veri există o rudă apropiată ce prezintă o boală recesivă (și după unii chiar o boală multifactorială) ; în aceste cazuri riscul este mai mare.

Depistarea heterozigoților purtători sănătoși de genă anormală este foarte utilă în profilaxia bolilor genetice și posibilă pentru numeroase afecțiuni. Se cunosc mai multe modalități de depistare :

— anchete familiale (utile în special pentru bolile determinate de mutații ale genelor de pe cromosomul X ; de ex : hemofilia) ;

— cercetarea unor semne mici de boală (de ex : pete depigmentate ale retinei și irisului la heterozigoții pentru albinism ocular) ;

— evidențierea unui fenotip molecular modificat, care exprimă efectul primar al genei mutante (de ex : prezența unor hemoglobine anormale la heterozigoții pentru diferite hemoglobinopatii ; scăderea factorului VIII la femeile heterozigote pentru hemofilie) ;

— identificarea unor modificări biochimice sau histologice secundare (de ex : scăderea activității enzimatice în diferite enzimopatii ; degenerări parțiale ale fibrelor musculare și creșterea creatinfosfokinazei la heterozigotele pentru distrofie musculară (Duchenne) ;

— demonstrarea unei înlănțuiri genice („linkage") între o genă anormală și una normală (de ex : hemofilia A — G_6PD ; distrofia miotonică-status secretor).

Depistarea heterozigoților purtători de anomalie cromosomică echilibrată se efectuează de regulă după constatarea unui accident reproductiv (v. § 9.4.), prin cercetarea cariotipului la părinți și eventual la rudele de gr. I, care ar putea moșteni anomalia.

După identificarea heterozigoților și avertizarea lor asupra riscului de a avea urmași bolnavi, se pot institui măsuri de prevenire a nașterii unor astfel de copii (v. § 9.8.3.).

9.8.2. PREVENIREA APARIȚIEI BOLILOR LA INDIVIZI CU PREDISPOZIȚIE GENETICĂ

Așa cum am arătat anterior, predispoziția genetică la boală poate fi determinată fie de individualitatea biologică a fiecărei persoane (exprimată printr-o anumită „constelație" de caractere morfologice, funcționale și biochimice ; v. cap. 3.3.3.), fie prin existența unor gene de risc, în cazul eredității poligenice cu prag (v. § 6.5.4., fig. 81) sau a unor mutații genice cu efect minor și nemanifest clinic în mod obișnuit („genotip anormal dar inocent"). Am subliniat de asemenea că predispoziția genetică se transformă în boală numai în anumite condiții defavorabile de mediu (v. fig. 5).

Pe baza acestor date, prevenirea apariției bolilor la indivizi cu predispoziție genetică presupune :

— cunoașterea factorilor care determină predispoziția genetică la anumite boli ;

— depistarea persoanelor cu predispoziție genetică ;

— evitarea factorilor de mediu care produc boală la indivizii cu predispoziție genetică.

Primul obiectiv este valabil în special pentru caracterele normale (de ex : grupe sanguine, serice, tisulare) care sînt asociate mai frecvent cu anumite afecțiuni (v. pag. 27). Cele mai valoroase core-

lații au fost stabilite în ultimul timp, între fenotipurile sistemului HLA și diferite boli ; indivizii cu anumite „grupe" HLA au un risc crescut de a face anumite afecțiuni (de ex : cei cu HLA B-27 au un risc de 120 de ori mai mare de a se îmbolnăvi de spondilită anchilozantă, comparativ cu cei care nu posedă acest grup).

Depistarea persoanelor cu predispoziție genetică se realizează prin :

— determinarea „constelației" de caractere specifice individualității lor biologice ;

— cunoașterea „încărcăturii genetice" a familiei, prin ancheta familială realizată cu diferite ocazii : fie *premarital* (eventualitatea cea mai optimă dar încă rar folosită), fie în urma identificării unei persoane bolnave, fie prin *acțiuni sistematice* pentru determinarea frecvenței și distribuției bolilor genetice în teritoriu ; în felul acesta se pot depista *persoanele sau familiile cu risc genetic crescut* pentru multe din bolile comune cu predispoziție genetică (ulcer gastro-duodenal, diabet zaharat, hipertensiunea arterială esențială, schizofrenie ș.a., v. cap. 9.7) și deseori, în funcție de gradul de rudenie, se poate calcula mărimea acestui risc ;

— datele obținute prin ancheta familială au o valoare relativă dar ele devin semnificative în urma aplicării unor *teste* care apreciază capacitatea de răspuns a organismului la „o suprasolicitare" (v. § 9.7).

Toate aceste modalități de depistare a predispoziției genetice încep să cîștige teren în practica medicală. „Medicina omului sănătos" este o realitate și, foarte probabil, genetica medicală va deveni componenta esențială a medicinii preventive din viitoarele decenii.

Elementul esențial în profilaxia apariției bolilor la persoanele cu predispoziție genetică îl constituie *evitarea factorilor de mediu* (ecologici, alimentari, medicamentoși, conjuncturali, sociali) care pot transforma predispoziția genetică în boală. Această acțiune revine în primul rînd individului cu predispoziție genetică, alertat în prealabil, în al doilea rînd medicilor (ne gîndim la toate condițiile prezentate în § 9.6.3. și 9.7.) și apoi mediului socio-familial.

9.8.3. PREVENIREA NAȘTERII UNUI INDIVID CU GENOTIP ANORMAL

În cazul unor cupluri cu risc crescut de a avea un copil cu o boală genetică gravă și fără speranțe terapeutice, se poate preveni nașterea lui, oferind părinților două posibiltăți : evitarea concepției copilului și, dacă sarcina s-a produs, oprirea evoluției ei (avort provocat).

a) *Contracepția* se poate realiza prin metode variate : fie prin contracepție fiziologică (pe baza curbei termice care indică momentul ovulației), fie prin chimioterapie („pilule anticoncepționale") sau folosirea unor mijloace mecanice (sterilet ș.a.), fie chiar prin ligatură de trompe sau deferent (sterilizare voluntară). Alegerea metodei contraceptive va depinde de vîrsta persoanelor, starea lor fizică și condițiile socio-economice. Indiferent de situație și metodă, *contracepția nu va fi impusă* rămînînd la alegerea familiei, în deplină cunoștință de cauză.

Repercusiunile psihologice ale contracepției sau sterilizării voluntare pot fi parțial sau total evitate prin *adoptarea* unui copil.

b) *Inseminarea artificială* este o alternativă rezervată situațiilor în care ambii părinți sînt homozigoți pentru o boală recesivă sau tatăl este afectat de o disginezie testiculară, de o boală dominantă sau legată de sex. Ea presupune utilizarea unui amestec de spermă de la donatori cert sănătoși, păstrată și administrată în condiții tehnice optime.

c) *Diagnosticul prenatal și avortul selectiv al fetilor anormali.* Această metodă a început să fie din ce în ce mai larg răspîndită în numeroase țări (cu legislație permisivă), ca o modalitate de rezolvare a riscului crescut al unor familii cu boli genetice grave.

Diagnosticul prenatal se realizează prin studiul celulelor și lichidului amniotic, prelevat prin funcție transabdominală (suprapubială) a cavității amniotice (după localizarea placentei prin ecografie), în săptămîna a 16-a de sarcină.

Prin studiul direct al celulelor amniotice se poate determina cromatina sexuală și stabili *sexul genetic* al fătului ; cunoașterea lui este utilă în bolile recesive gonosomale în care, de regulă, se îmbolnăvesc numai băieții. Celulele amniotice fetale pot fi cultivate și, după 2—4 săptămîni, se poate determina *cariotipul* lor.

Acest lucru este indicat pentru :

— cuplurile în care unul din părinți are o anomalie cromosomică echilibrată, cu risc de a realiza în 5—20% din cazuri un dezechilibru cromosomic la făt ;

— femeile gravide cu vîrstă în jur de 40 de ani ; ele au un risc crescut (circa 1 la 25) de a avea descendenți cu anomalii cromosomice ;

— sarcinile patologice care evoluează cu semne clinico-biologice de iminență de avort („genetic") ;

— mame tinere care au avut un copil cu trisomie 21.

Studiul biochimic al lichidului și celulelor amniotice permite diagnosticarea in utero a peste 60 de *boli metabolice*, printre care citîm : galactozemia, homocistinuria, mucopolizaharidozele ș.a. Prin

determinarea alfa-feto-proteinei în lichidul amniotic (și uneori în sînge la mamă) se pot depista malformații grave ale sistemului nervos central (anencefalia, spina bifida).

O largă aplicare o are în ultimul timp diagnosticul prenatal al unor defecte morfologice prin ecografie.

S-au făcut încercări de a studia sîngele fetal și țesuturile fetale (recoltate prin biopsie, cu fetoscopul) sau mai recent, de a aplica metodele noi de inginerie genetică, prin care se pot depista unele gene anormale în nucleii celulelor fetale. De viitor sînt stabilirea unor asocieri de înlănțuire a genelor mutante cu cele normale (ex : deficiența în 2-hidroxilară cu HLA — B).

Diagnosticul prenatal, în cazul în care permite identificarea anomaliilor cromosomice sau unor boli metabolice, *transformă probabilitatea în certitudine* întrucît certifică starea fătului. Diagnosticul prenatal creează o atitudine nouă în medicină căci el nu este urmat decît rar de tratament și nu ameliorează sau vindecă boala ; de regulă diagnosticul prenatal se continuă cu eliminarea provocată a sarcinii anormale (avort selectiv). Evident că și în aceste cazuri decizia aparține integral părinților.

Întreruperea cursului sarcinii ridică numeroase probleme etice („to kill or not to kill" ?) și psihologice, nu este lipsită de nocivitate, presupune echipe și laboratoare bine înzestrate pentru diagnostic prenatal, care în ansamblu este costisitor. Cu toate acestea, avantajele certitudinii stării fătului și posibilitățile ce le oferă pentru continuarea în siguranță a evoluției sarcinii normale, determină răspîndirea tot mai largă și utilizarea tot mai intensă a diagnosticului prenatal în practica medicală.

9.8.4. PREVENIREA MANIFESTĂRII BOLILOR GENETICE SAU ALE COMPLICAȚIILOR LOR

Pentru a preveni manifestarea bolii la un individ cu genotip anormal este necesară *depistarea precoce* fie a genotipului modificat, fie a efectului său primar (la nivel molecular) sau a efectelor secundare, în stadiul lor preclinic (nemanifest sau parțial manifest). După depistare se instituie un tratament patogenic sau simptomatic adecvat și o dispensarizare activă, pentru supravegherea în timp a bolnavului.

Depistarea precoce a persoanelor cu genotip anormal se poate realiza : *prenatal, la naștere sau postnatal*, în diferite perioade de viață.

Așa cum am văzut anterior, diagnosticul prenatal prin studiul lichidului sau celulelor amniotice, permite identificarea a numeroase boli genetice. Din nefericire, multe din aceste afecțiuni sînt incurabile în prezent. Există însă premise și speranțe că tratamentul prenatal al unor afecțiuni genetice se va dezvolta în viitor.

Depistarea la naștere a indivizilor cu genotip anormal are o mare valoare practică în prevenirea sau reducerea manifestării bolilor genetice, fiind larg folosită în prezent. Ea se realizează prin examenul clinic al noului născut și prin depistări în masă („screening").

Prima metodă la îndemîna oricărui pediatru neonatolog presupune cercetarea atentă și minuțioasă a *fenotipului noului-născut*, pentru sesizarea oricăror devieri de la normal.

Depistările sistematice în masă (screeening) la nou-născuți, vizează unele boli moleculare, mai frecvente și curabile : fenilcetonuria, mucoviscidoza, hipotiroidia congenitală, galactozemia, deficiența în G_6PD. Programele de screening trebuie să utilizeze metode simple, sensibile, fidele și economice ; ele se aplică în numeroase țări, întrucît sînt nu numai umane ci și „rentabile", deoarece investițiile făcute pentru depistare, depășesc cu mult cheltuielile necesare tratării și dispensarizării bolnavilor ; înainte de orice, ele sînt valoroase deoarece permit recuperarea unui individ ce ar fi fost bolnav și care va deveni un om sănătos, util familiei și societății.

Depistarea postnatală a bolilor genetice se poate face în orice perioadă de viață cu scopul de a descoperi aceste boli în stadiul preclinic sau într-o perioadă precoce de manifestare. Această depistare se poate efectua cu ocazia oricărui examen medical în masă (colectivități de copii, recruți ș.a.)[1] sau individual. De regulă însă depistarea postnatală este declanșată după identificarea unui *caz primar* și atunci interesează familia sa, urmărindu-se descoperirea altor cazuri similare (dar puțin manifeste) sau a indivizilor cu risc crescut.

Toate mijloacele de depistare și diagnostic a bolilor genetice, enunțate mai sus, necesită o preocupare susținută a tuturor medicilor și organizatorilor de sănătate publică, precum și înființarea unei rețele cu „centre de genetică medicală" în care să se poată realiza consult, explorare și diagnostic genetic.

Consultul genetic reprezintă un examen medical specializat care permite *evaluarea genetică* a unei afecțiuni. El nu poate fi realizat decît de către un medic, cu o pregătire dublă (medicală și genetică), ce activează într-o structură spitalicească, care oferă posibilitatea unui bilanț clinic, radiologic, citogenetic — complet.

---

[1] O atenție deosebită trebuie dată în aceste cazuri depistării criptorhidiei, hipospadiasului, stărilor intersexuale, disgeneziilor gonadale, amenoreei primare — pentru care diagnosticul precoce este o condiție majoră de eficacitate a tratamentului.

Obiectivul esențial al consultului genetic îl reprezintă stabilirea unui *diagnostic pozitiv și etiopatogenic cît mai precis posibil.* Evaluarea genetică a unei afecțiuni presupune identificarea factorilor genetici implicați în geneza ei.

După efectuarea consultului genetic se trece, de la caz la caz, la acordarea sfatului genetic și instituirea unei terapii adecvate. Acest ultim aspect nu va fi abordat în cursul de față, însă dorim să precizăm că numeroase afecțiuni genetice beneficiază de o terapie medico-chirurgicală (patogenică sau simptomatică) și de aceea „nihilismul terapeutic" manifestat de unii medici în fața afecțiunilor constituționale, în condițiile actuale este nu numai un non sens ci și o mare greșeală.

9.8.5. SFATUL GENETIC

În profilaxia bolilor genetice un loc important îl ocupă prevenirea cauzelor genetice de boală, acțiune care presupune mai întîi depistarea bolnavilor, a familiilor cu o „încărcătură genetică" și apoi calcularea riscului de apariție sau de recurență a bolii la descendenți. Ambele acțiuni constituie esența sfatului genetic.

Sfatul genetic este un *act medical*, specializat și complex prin care se determină *probabilitatea* (riscul) ca o boală ereditară sau parțial ereditară să se manifeste sau să reapară într-o familie.

Utilitatea sfatului genetic este determinată de doi factori : morbiditatea, mortinatalitatea și mortalitatea infantilă prin boli genetice care prezintă valori semnificativ importante ; perioada de supraviețuire a diferiților bolnavi handicapați genetic crește, prin intervenția mai eficace a medicinei moderne și duce indirect la creșterea numărului de descendenți afectați.

Circumstanțele și obiectivele sfatului genetic diferă după cum este vorba de perioada dinainte sau de după căsătorie. *Înainte de căsătorie* sfatul genetic poate fi solicitat : de doi tineri sănătoși care doresc să formeze o familie și care au printre rude o persoană cu boli condiționate genetic ; de un bolnav cu afecțiune genetică tratabilă și compatibilă cu reproducerea, care dorește să se căsătorească. O situație particulară o reprezintă căsătoriile consanguine cu risc crescut pentru o boală genetică. *După căsătorie*, sfatul genetic poate fi solicitat la nașterea unui copil malformat sau handicapat de o boală genică, poligenică sau determinată de o anomalie cromosomică, precum și în cazurile de avorturi spontane repetate sau în sterilitățile primare (v. § 9.4.).

În aceste două eventualități de acordare a sfatului genetic — înainte și după căsătorie — obiectivul cel mai important este furnizarea unor informații corecte despre riscul de recurență, prognosticul afecțiunii, posibilitățile de tratament.

Cadrul organizatoric cel mai adecvat pentru realizarea sfatului genetic este o structură specială, multidisciplinară, care să permită o activitate în echipă, pentru a realiza consult, diagnostic și prognostic genetic. În acest colectiv medicul eredopatolog are rolul de coordonator. Asemenea structuri s-au creat și în țara noastră, în majoritatea centrelor universitare.

Sfatul genetic se realizează printr-o activitate complexă, desfășurată în *mai multe etape.*

Prima etapă a sfatului genetic este stabilirea unui *diagnostic precis* clinic și paraclinic, definirea bolii și eventual includerea unei simptomatologii complexe într-un anumit sindrom. Această etapă este decisivă, căci fără cunoașterea exactă a diagnosticului nu se poate concepe realizarea celorlalte acțiuni de sfat genetic.

A doua etapă a sfatului genetic este *determinarea autenticității filiației și a caracterului genetic al bolii,* prin anchete familiale și explorări genetice.

Pe baza datelor obținute în primele două etape și după consultarea literaturii se trece la *elaborarea riscului de recurență,* fie pe baza legilor eredității în cazul afecțiunilor determinate monogenic (v. § 6.5.), fie prin calcularea riscului empiric pe baza observațiilor anterioare (tab. 21). După stabilirea riscului genetic este necesară interpretarea datelor, stabilirea prognosticului, disponibilităților și valorii tratamentelor posibile, iar apoi *comunicarea* lor familiei.

În general, majoritatea autorilor descriu trei *categorii ale riscului de recurență :* mare (risc superior sau egal cu 25%), moderat (între 10—25%) și risc mic (sub 10%). Referindu-ne concret la mărimea riscului genetic trebuie să precizăm că el poate fi : *total* (100%) — în translocațiile echilibrate între cromosomi omologi și atunci cînd ambii părinți au o anomalie recesivă ; *foarte mare* (50%) în bolile dominante cu penetranță puternică ; *mare* în bolile recesive cînd ambii părinți sănătoși sînt heterozigoți (25%), în translocațiile reciproce echilibrate dintre cromosomi diferiți (5—20%) ; *mic* (sub 5%) în marea majoritate a malformațiilor congenitale comune și bolilor determinate poligenic (tab. 21).

Dacă prognosticul (riscul) genetic poate fi calculat „la rece", răspunsul celui care dă sfatul genetic trebuie să fie *modulat, personalizat* în funcție de gravitatea handicapului, posibilitățile terapeutice, vîrsta părinților, starea de graviditate și vîrsta sarcinii, prezența în familie a altor copii normali sau anormali, echilibrul psihologic al

Tabelul 21

Riscul empiric (%) în unele boli comune
(după Emery, 1971)

Afecțiune	Incidență	Sex ratio M : F	Părinți sănătoși ce au un al doilea copil afectat	Părinți afectați ce au un copil afectat	Părinți afectați ce au un al doilea copil afectat
— Anencefalie	0.20	1 : 2	5*	—	—
— Despicătură palatină	0,04	2 : 3	2	7	15
— Despicătură labială ± + despicătură palatină	0.10	3 : 2	4	4	10
— Picior strîmb	0.10	2 : 1	3	3	10
— Boli congenitale de cord	0.50	—	1—4	1—4	—
— Diabet zaharat (manifestare precoce)	0.20	1 : 1	8	8	10
— Luxație congenitală de șold	0,07	1 : 6	4	4	10
— Epilepsie („idiopatică")	0.50	1 : 1	5	5	10
— B. Hirschprung	0,02	4 : 1			
c. index masculin			2	—	—
c. index feminin			8	—	—
— Hipospadias	0.20	—	10	—	—
— Psihoză maniacodepresivă	0.40	2 : 3	—	10—15	—
— Întîrziere mintală („idiopatică")	0.30—0.50	1: 1	3—5	—	—
— Surditate profundă la copil	0.10	1 : 1	10	8	—
— Stenoză pilorică	0.30	5 : 1			
c. index masculin			2	4	13
c. index feminin			10	17	38
— Agenezie renală	0.01	3 : 1			
c. index masculin			3	—	—
c. index feminin			7	—	—
— Scolioză	1—2	1 : 1	—	16	—
— Schizofrenie (idiopatică)	0.22	1 : 6	7	5	—
— Spina bifida	0.30	2 : 3	5*	3*	—

* Anencefalie sau spina bifida.

cuplului și nivelul său intelectual. *Răspunsul* trebuie să fie explicit, obiectiv și în același timp convingător, pentru a „distruge legendele" care pot însoți nașterea unui copil handicapat sau sentimentul greșit de culpabilitate a părinților. *Cei care vor decide asupra viitorului sarcinii sînt numai consultanții.* Ei trebuie să știe că nu există sarcini fără risc sau, mai exact, că nimeni nu le poate garanta o siguranță maximă pentru nașterea unui copil sănătos. Orice femeie are un risc minim de 1—2% de a da naștere unui copil handicapat dar, în contextul situației concrete familiale, acest risc poate crește. Atunci, urmează firesc întrebarea : „ce este sau care este riscul acceptabil" ? la această întrebare vor răspunde numai părinții căci ei sînt cei care își asumă riscul, în concordanță cu situația concretă și interesele imediate ale familiei. *Medicul trebuie să informeze și nu să decidă.* Geneticianul va acționa ca un sfătuitor și nu ca un judecător ; El trebuie să ajute părinții cu înțelegere și simpatie, în luarea unei decizii raționale.

Pentru a asigura succesul sfatului genetic este necesar ca părinții *să înțeleagă* corect informațiile ce li se prezintă și să adopte o decizie care să servească intereselor familiei lor. În cazurile în care cuplul găsește că riscul genetic este inacceptabil, se vor discuta variantele posibile de combatere, contracepție sau sterilizare, diagnostic prenatal și avort selectiv. Astfel, determinarea riscului de recurență, deși important, este numai un aspect al acțiunilor de sfat genetic.

Față de individul afectat medicul genetician trebuie să-și nuanțeze atitudinea ; el trebuie să-l informeze asupra riscului de recurență a bolii la descendenți și alte persoane din familie, să-l informeze asupra posibilităților de tratament și prognosticului afecțiunii.

CAPITOLUL 10

PERSPECTIVELE GENETICII MEDICALE

Obiectivul principal al acestui curs a fost de a prezenta sintetic conținutul geneticii medicale, ca disciplină fundamentală, clinică și medico-socială. Prin aceasta, am urmărit formarea la studenți a unor convingeri profunde și științifice despre rolul geneticii în cunoașterea umană și contribuția ei la rezolvarea unora din problemele cu care se confruntă medicina modernă. De aceea, ni se pare firesc ca în finalul prezentării să realizăm o sinteză a unora din achizițiile recente ale geneticii medicale, pentru a putea jalona perspectivele dezvoltării sale viitoare. În felul acesta, sperăm să fixăm niște convingeri pozitive și, poate mai mult, să stimulăm interesul unora dintre studenți spre abordarea și rezolvarea obiectivelor viitoare ale geneticii medicale.

După o evoluție scurtă și tumultoasă, genetica, deși tînără ca știință, a încetat să mai fie „o promisiune". În numai cîțiva ani, printr-o serie de senzaționale descoperiri, și-a asumat rolul de a realiza o „nouă revoluție" în civilizația umană, cu consecințe greu de bănuit. Argumentele nu lipsesc și lectura cîtorva lucrări recente[1] poate convinge și... entuziasma.

Dar, rămînînd în limitele rigorii științifice, să vedem ce a adus și poate aduce genetica medicală în ansamblul studiilor ce vizează omul sănătos și bolnav.

Considerăm că cea mai prețioasă achiziție în domeniul științelor pentru om și despre om este demonstrarea *individualității genetice* a fiecărei persoane. Ea determină programul de dezvoltare ontogenetică și „calitatea" răspunsului organismului la „agresiunile" externe. Pentru medicină, acest concept a permis înțelegerea „inegalității indivizilor în fața bolii" și fundamentarea noțiunilor de „predispoziție sau rezistență genetică la boală" valabile pentru marea

[1] A. Toffler — *Șocul viitorului.* București, Ed. politică, 1973. C. Maximilian — *Aventura geneticii.* București, Ed. Albatros, 1978.

majoritate a bolilor comune (v. pag. 219). Mai mult, calitatea diferită a echipamentului enzimatic pe care-l posedă fiecare persoană, explică și răspunsul diferit la acțiunea medicamentelor și necesitatea adaptării individuale a oricărui tratament în funcție de acest răspuns. În viitor, stabilirea unor corelații certe dintre unele caractere ereditare normale (de ex : grupele HLA) și boli, cunoașterea elementelor morfofuncționale care determină predispoziția la boală și identificarea persoanelor cu risc vor da un nou conținut profilaxiei. În acest context, *„medicina omului sănătos"* este o realitate iar *genetica medicală,* va deveni elementul esențial al *medicinii preventive* în viitorul apropiat.

Cunoașterea individualității biologice, determinată de structura genetică și condițiile concrete în care trăiește o persoană, cunoașterea unicității și diferențelor dintre oameni, va avea probabil consecințe mult mai mari în viața societății ; „multe conflicte umane vor dispărea în momentul în care vom înțelege că sîntem diferiți, deoarece avem o structură genetică deosebită, că fiecare din noi este ceea ce este și nu poate fi altceva" (R. Eilliams). Ideea în sine nu este nicidecum o apologie a inegalității (în spiritul filozofiei „noii drepte") ci numai premisa realizării superioare a potențialului individual, a limitelor extreme pînă la care pot fi realizate multe din caracterele noastre în cele mai favorabile condiții de mediu socio-cultural.

Este greu de făcut o ierarhie a celorlalte achiziții valoroase ale geneticii medicale, dar personal aș pune pe locul doi — cunoașterea mai profundă a *structurii, organizării și funcționării materialului genetic.* Această opțiune este deliberat generală și generatoare de alte „clasificări" secundare.

Evidențierea *„efectului primar"* al genei normale permite înțelegerea edificării și funcționării structurilor moleculare și celulare. În acest context, decelarea efectelor mutațiilor genice, prin evidențierea unui *fenotip molecular modificat* reprezintă o „minirevoluție" în medicină întrucît rezolvă multe din dilemele etiopatogeniei bolilor, deschide un cîmp nou în delimitarea lor, schimbă radical perspectivele și posibilitățile terapeutice, oferă posibilitatea depistării precoce a indivizilor (heterozigoți) sănătoși dar vulnerabili la agresiuni (v. pag. 222).

Descifrarea structurii genei a reprezentat primul pas pe drumul *„ingineriei genetice".* Izolarea sau sinteza genelor a dus la obținerea artificială a unor produși naturali de mare valoare (insulină, somatostatin, interferon) dar speranțele justificate pe care savanții și le pun în acest domeniu sînt mult mai mari. Nu este vorba numai de „o nouă industrie" farmaceutică care să producă antibiotice,

hormoni, vaccinuri virale ci și de posibilitățile reale de a se realiza în viitor o terapie cauzală, corectînd genele mutante sau înlocuindu-le și rezolvînd astfel marea problemă a incurabilității bolilor genetice.

După precizarea acestor elemente de „vîrf" ale geneticii medicale și posibilitățile lor de dezvoltare, vom menționa succint alte perspective de dezvoltare viitoare :

— localizarea genelor și stabilirea grupelor de înlănțuire genică vor permite *diagnosticul mai precoce* al unor boli genetice ;

— cunoașterea mecanismelor de expresie a informației genetice și, mai ales, a celor de control programat, ne va ajuta să înțelegem *diferențierea celulară și organogeneza ;* determinarea modalităților de represie și activare a genomului ne va permite să abordăm noi direcții în rezolvarea problemei *cancerului și proceselor de regenerare,* iar transplantarea unor nuclei specializați și activarea lor în ovulele enucleate va deveni o metodă de obținere prin *clonare* a celor mai valoroase organisme animale ;

— în același context al cunoașterii funcțiilor materialului genetic se vor dezvolta mijloacele specifice de inactivare a sintezei proteice sau de blocare a replicării ADN ; astfel antibioticele și citostaticele noastre vor deveni mai eficiente ;

— abordarea patologiei genetice, diagnosticul mai precis și mai precoce al modificărilor materialului genetic implicate în producerea bolilor, vor influența în mare măsură conținutul activităților medicale ; posibilitățile terapeutice se vor îmbogăți, profilaxia va deveni mai eficientă și probabil, frecvența și gravitatea bolilor genetice vor fi reduse decisiv.

Nimeni nu se mai îndoiește astăzi de „puterea" geneticii. Speranțele capătă contururi reale, iar medicina modernă își regrupează forțele în jurul biologiei moleculare, geneticii și imunologiei, pentru a deveni mai eficace spre binele individului, familiei sale și populației.

BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

1. Antohi, Șt., Gavrilă, L. *Progrese în biologia moleculară.* București, Ed. științifică, 1981.
2. Barnea, M., Calciu, Al. *Ecologie umană,* București. Ed. medicală, 1979.
3. Becker, P. E. *Humangenetik.* Vol. I—V. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1965—1975.
4. Bocquet, Ch. *Précis de génétique formelle.* Paris, Press Univ. France, 1974.
5. Bostock, C. J., Sumner, A. T. *The eukaryotic chromosomes.* Amsterdam, North Holland Publ. Co., 1978.
6. Botnariuc, N. *Biologie generală.* Bucureți, Editura didactică și pedagogică, 1979.
7. Carter, C. O. *An ABC of Medical genetics.* London, The Lancet, 1969.
8. Ceapoiu, N. *Genetica și evoluția populațiilor biologice.* București, Ed. Acad. R.S.R., 1976.
9. Chapeville, F. *Biochimie de l'Hérédité* (2ème ed.). Paris, Presses Univ. France, 1978.
10. Covic, M. *Contribuții experimentale și clinice la studiul metodologiei de cercetare a patologiei cromosomice.* Teză de doctorat, Iași, IMF, 1974.
11. Covic, M. *Genetică umană.* Iași, I.M.F., 1976.
12. Covic, M. *Genetică medicală.* Iași, I.M.F., 1981.
13. Covic, M. *Date recente privind structura și anomaliile cromosomilor umani* (I și II). Iași, Rev. Med. Chir., v. 82, nr. 2, 4, 1978.
14. Crăciun, T., Tomozei, I., Coleș, N., Nasta, A. *Genetica.* București, Editura didactică și pedagogică, 1978.
15. Crăciun, T., Pătrașcu, Minodora. *Mecanismele eredității.* București, Ed. Albatros, 1978.
16. Diaconu, P. *De la factorii ereditari la codul genetic.* București, Ed. Ceres, 1974.
17. Diculescu, I., Onicescu, Doina, Mischiu, Letiția. *Biologie celulară.* București, Ed. Acad. R.S.R., 1972.
18. Drăcea, I. *Genetica.* București, Editura didactică și pedagogică, 1973.
19. Drăghici, I. *Esența vieții.* București, Ed. științifică, 1972.

Fig. 17. Cromosomii umani în metafază :
a — coloraţie clasică şi *b* — marcaj în benzi R.

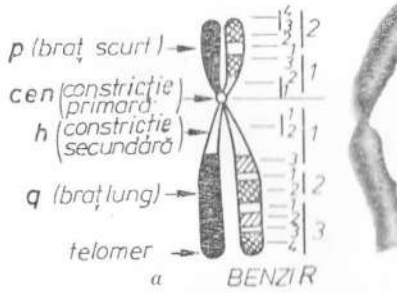


Fig. 18. Elementele morfologice principale ale unui cromosom (a) şi tipuri de cromosomi umani după poziţia centromerului (b).

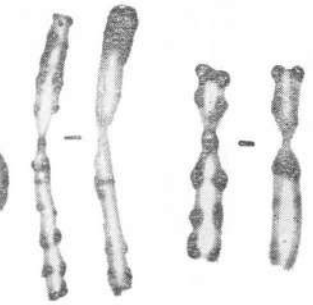


Fig. 19. Marcaj G şi R pe acelaşi cromosom (tehnică originală). Se remarcă faptul că benzile R au o distribuţie inversă ca benzile G.

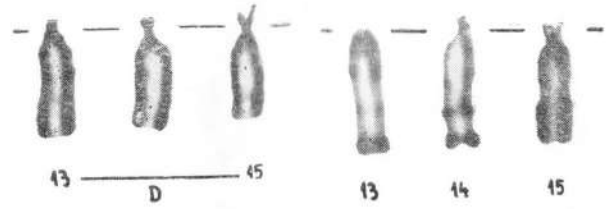


Fig. 21. Cromosomii D în coloraţie clasică şi cu marcaj tip R (prin marcaj, fiecare cromosom D poate fi precis identificat).

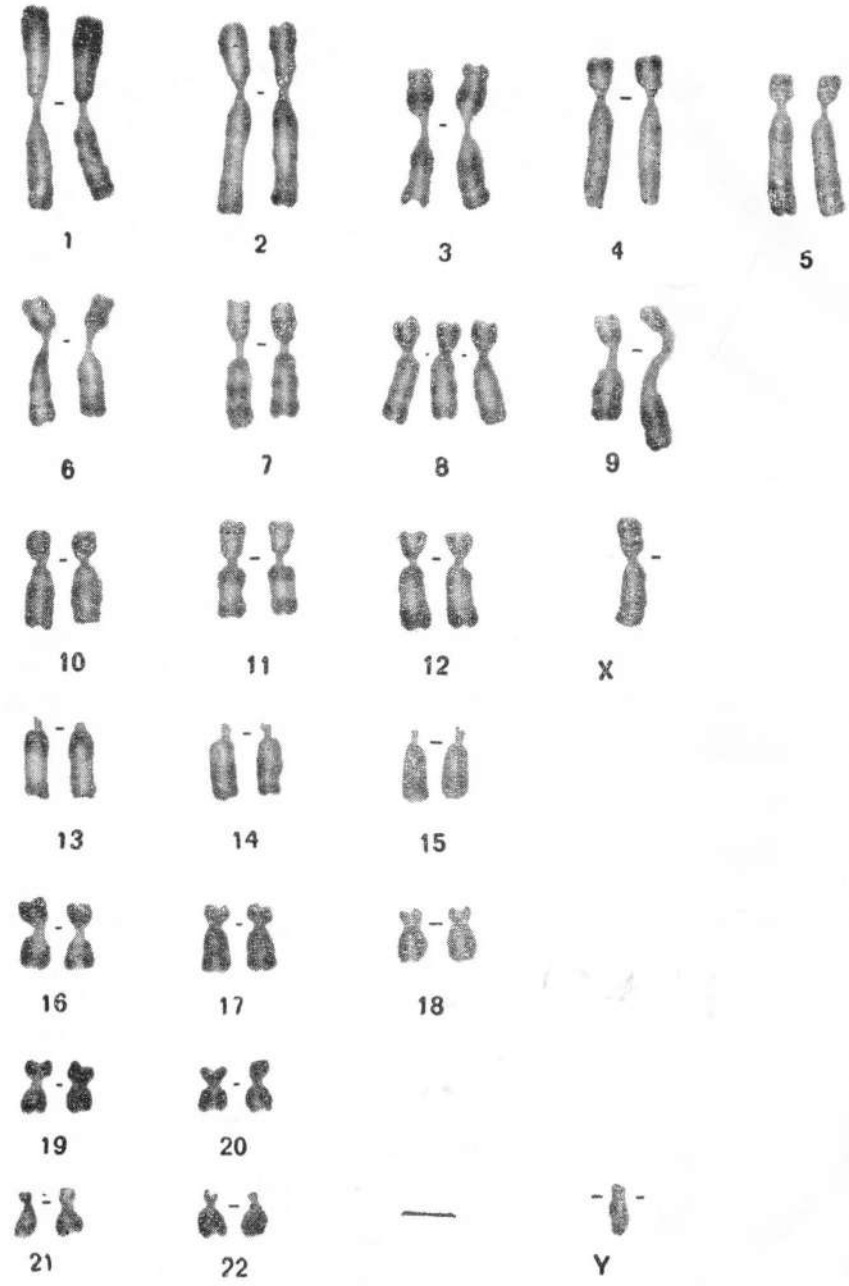


Fig. 20. Cariotipul uman anormal (47, XY,+8 și 9 qh+)